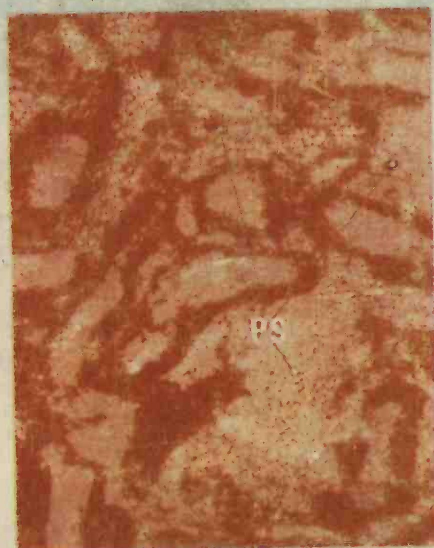
Leon DĂNĂILĂ
Mihai D. GHEORGHE Pătru PLOAIE

BOALA ALZHEIMER





BOALA
ALZHEIMER

pe 7 Mai restituită

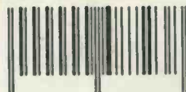
pe 4 iunie restituită





Leon DĂNĂILĂ
Mihai D. GHEORGHE Pătru PLOAIE

BOALA ALZHEIMER





EDITURA MILITARĂ, BUCUREŞTI, 1996

AUTORII:

Leon DĂNĂILĂ – profesor universitar, UMF C. Davila, şeful Clinicii Neurochirurgie II, Spitalul Dr. Gheorghe Marinescu

Mihai - Dumitru GHEORGHE – şef de lucrări, medic primar, doctor în medicină, Clinica de Psihiatrie din Spitalul Militar Central Bucureşti

Pătru PLOAIE – cercetător principal gr. I, şeful Laboratorului de Micoplasmă şi Microscopie Electronică, Institutul de Cercetări pentru Protecţia Plantelor al ASAS

Au mai colaborat:

Ovidiu BĂJENARU – conferenţiar universitar, UMF C. Davila, şeful Clinicii de Neurologie din Spitalul Clinic Universitar Bucureşti

Gabriela GRIGORESCU – psiholog principal, Clinica de Psihiatrie din Spitalul Militar Central Bucureşti

ISBN 973 - 32 - 0463 - 3

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE

BA	– boala Alzheimer
LCR	– lichid cefalorahidian
ACh	– acetilcolina
DA	– dopamina
NA	– noradrenalina
A	– adrenalina
5-HT	– serotonina
5-HIIA	– 5-hidroxi indol acetic
3,4-MHPG	– 3,4-metoxihidroxiglicocol
HVA	– acid homovanilinic
ChAT	– colin acetil transferaza
AChE	– acetil colin esteraza
GABA	– acid gama aminobutiric
NT	– neurotransmitator
NGF	– factor de creștere neuronală
TYR	– tirozina
MAOB	– mono aminooxidaza B
MAOA	– mono aminooxidaza A
COMT	– catecol-O-metil transferaza
TRY	– triptofan
SLA	– scleroza laterală amiotrofică
NMDA	– N-metil-D-aspartat
DTA	– demența de tip Alzheimer
PG	– proteoglicani
APP	– precursor proteic al amiloidului
HSPG	– heparan sulfat proteoglican
GAG	– glicosaminoglicani
BHE	– bariera hematoencefalică
PHF	– filamente helicoidale perechi
PS	– plăci senile
NFT	– încrengături (gheme) neurofibrilare

INTRODUCERE

În rândul afecțiunilor considerate degenerative o poziție particulară și privilegiată o deține boala Alzheimer (BA), maladie ce captează atenția specialiștilor din domeniul psihiatriei și neurologiei atât sub aspectul etiopatogenic, cât și al actului terapeutic. Justificarea acestor eforturi a fost motivată și de faptul că boala Alzheimer, considerată o demență degenerativă primară, determină pe parcursul evoluției sale declinul funcțiilor intelectuale și deteriorarea progresivă a personalității. Dramatic este că debutul bolii a fost sesizat la vârste din ce în ce mai tinere.

Datele succint prezentate mai sus s-au constituit într-o motivație suplimentară pentru elaborarea prezentei lucrări. Fără a avea pretenția abordării exhaustive a subiectului, ne-am străduit să oferim cititorului informații cât mai recente și detaliate asupra substratului etiopatogenic (neurochimic, anatomic, biochimic, imunologic, genetic) al bolii Alzheimer, ca și asupra etapelor din diagnosticul clinic și cel paraclinic. Sunt redate criteriile de încadrare în diagnosticul de demență în general și al bolii Alzheimer în special, manifestările clinice sistematizate în tulburări cognitive și noncognitive, investigațiile paraclinice (CT, IRM, SPECT, PET), rolul și limitele biopsiei cerebrale în susținerea diagnosticului pozitiv.

Toate cercetările au evidențiat că aproximativ 50% din populația în vârstă de peste 65 de ani comportă riscul de a dezvolta o tulburare de invalidare cognitivă. Din studiile lui Mahendra B., Spiegel R. și Ermini D. (1987) rezultă că 55 – 70% din cazurile cu demență sunt degenerative, 10 – 25% vasculare (demență multiinfarct), iar 10 – 20% mixte (vascular-degenerative). Gottfries C.G. (1990) a remarcat că marea majoritate a cazurilor de demență degenerativă sunt de tip Alzheimer (DTA).

Deşi creşterea duratei de viaţă a omului a înregistrat în momentul de faţă progrese importante, în plan medical acest fenomen a fost marcat de declinul capacităţilor fiziologice şi de apariţia unei patologii specifice vârstei înaintate. Hutton T.J (1985) afirmă că în SUA numărul persoanelor a căror vârstă este de peste 65 de ani se ridică la 22 milioane, cifră care în anul 2030 va ajunge la 55 milioane. O dată cu acest *boom* al senescenţei este previzibilă şi o creştere semnificativă a cazurilor cu boala Alzheimer. De altfel, se estimează că aproximativ două milioane de pacienţi au acest diagnostic (Cummings J. şi Miller B., 1990).

Este cunoscut că un individ cu cât înaintează în vârstă, cu atât îi scade capacitatea organismului său de a se adapta la variaţiile mediului înconjurător şi de a răspunde eficient la acţiunea unor factori stresanţi. În faţa acestor schimbări, organismul are capacitatea de a-şi menţine constantele biologice prin homeostazie. Dar homeostazia se află sub dependenţa şi controlul sistemelor nervos central şi endocrin. Dezorganizarea la vârstnici a sistemelor reglatoare care integrează activitatea neuroendocrină duce inevitabil la modificări biologice cu răsunet în plan psihic. Complexul hipotalamo-hipofizar, care acţionează ca un *pace-maker*, intervine la diferite niveluri integrative prin intermediul mecanismelor neuroendocrine şi neurochimice. Ori, activitatea acestui complex este modificată sub incidenţa creşterii în vârstă.

Observaţiile enumerate justifică preocuparea specialiştilor pentru a găsi noi strategii de abordare a acestei patologii. În esenţă este vorba despre o patologie cu trăsături specifice, care necesită o asistenţă pluridisciplinară adecvată.

Dezvoltarea remarcabilă a cercetării în domeniul neurobiologiei a permis cunoaşterea mai exactă a mecanismelor fiziopatologice din boala Alzheimer. În acelaşi timp, metodele moderne de investigaţie (SPECT, PET) au relevat că anomaliile metabolice apar precoce în această afecţiune, iar deficitul clinic este cu atât mai sever cu cât debitul sanguin cerebral este mai mic. Deşi în prezent sunt perspective optime de investigare a ţesuturilor extracelulare, studiul markerilor biologici nu a fost încununat de succes. Cele mai importante rezultate sunt corelate cu descifrarea naturii leziunilor cerebrale, de cunoaştere a structurii plăcilor senile pe de o parte şi a degenerescenţelor neurofibrilare pe de altă parte. Pornind de la aceste informaţii, s-a ajuns la concluzia că

ipoteza etiopatogenică cu rolul cel mai precis în dezvoltarea bolii este cea care se referă la factorul genetic. Datorită particularităţilor etiopatogenice şi clinice studiul bolii Alzheimer a dobândit orientări noi. Dacă până nu de mult vârsta înaintată era un criteriu obligatoriu de diagnostic, în momentul de faţă el nu se justifică. Pare şocant, dar în prezent sunt citate cazuri al căror debut se situează în jurul vârstei de 40 de ani. Cum consecinţele bolii sunt deosebit de grave, toate eforturile sunt orientate pentru găsirea unor soluţii terapeutice şi a unor modalităţi de stopare a influenţei factorilor de risc precipitanţi. În ciuda pesimismului general ce vizează soluţiile terapeutice actuale ale bolii Alzheimer, am încercat să redăm şi să structurăm un posibil management terapeutic al acestei maladii. Avându-se în vedere eforturile depuse de cercetători în depistarea cauzelor şi implicit a măsurilor curative, trebuie să privim viitorul cu speranţa că şi această afecţiune, considerată încă incurabilă, îşi va găsi şi ea rezolvarea în plan medical.

AUTORII

CAPITOLUL 1

DEMENŢELE. DEFINIRE. CLASIFICĂRI

Demenţa este o stare clinică determinată de o multitudine de cauze şi se caracterizează printr-o scădere generală şi progresivă a activităţii psihice, având ca finalitate declinul funcţiilor cognitiv-intelective. Termenul de demenţă nu se foloseşte pentru a desemna pierderile izolate ale unor funcţii psihice, ca de exemplu afazia. Elementele definitorii sunt oferite de suportul etiopatogenic organic şi tipul de evoluţie (reversibil şi, cel mai adesea, ireversibil).

Toate demenţele, indiferent de tipul lor, sunt sindroame psihiatrice cu substrat organic. Sindroamele demenţiale apar ca o accelerare şi accentuare a procesului normal de îmbătrânire a creierului. În general, se apreciază că demenţa este o stare de alterare intelectuală, profundă, globală, progresivă, cu evoluţie progredientă. Această alterare interesează funcţiile mentale elementare, comportamentul social, judecata şi raţionamentul, dar în grade diferite.

Sindroamele demenţiale au totdeauna ca substrat deteriorarea morfologică câştigată şi progresivă, mai mult sau mai puţin difuză, a creierului. Acest substrat organic face ca demenţele să se manifeste printr-o simptomatologie mixtă, în care tulburările psihice se intrică cu cele neurologice. Într-o astfel de afecţiune este foarte important să nu se confunde etiologia cu mecanismul etiopatogenic, iar elucidarea mecanismului patogenic nu trebuie să conducă la descoperirea cauzei şi invers.

Substratul organic este foarte variat, de la procese abiotrofice, genetice, infecţioase, vasculare, traumatice, până la cele de tip metabolic, potenţial reversibile.

Diagnosticul de demență se poate stabili când deficitul cognitiv-intelectiv este suficient de sever și când criteriile de diagnostic ale acestuia sunt satisfăcute.

Studiul unei demențe presupune:

- existența unor criterii de definire;
- cercetarea markerilor biologici și de genetică moleculară;
- evaluări neuropsihologice;
- investigații paraclinice (EEG, CT, IRM, PET, SPECT);
- evaluarea rolului bolilor vasculare și a factorilor de risc;
- studiul mecanismelor prin care depresia influențează evoluția bolilor demențiale;
- strategii terapeutice noi (inclusiv depistarea acelor medicamente care induc sau accelerează demența).

1.1. CLASIFICAREA DEMENȚELOR

În literatura de specialitate sunt cunoscute mai multe clasificări ale demențelor, având la bază criteriul nosologic sau etiologic.

Criteriile etiologice sunt orientative și au importanță în special din punct de vedere terapeutic. Practic însă, utilizarea lor în clasificarea bolilor degenerative este foarte diferită. Frecvent, aceste afecțiuni sunt grupate în funcție de substratul anatomic și sindroamele clinice.

Clasificările mai des utilizate sunt:

A) 1. *Demențe tranzitorii de origine somatică:*
   - metabolice sau endocrine;
   - infecțioase;
   - nutriționale;
   - toxice;
   - cardiovasculare sau pulmonare.

2. *Demențe reversibile din tulburările psihiatrice:*
   - isterie;
   - depresie;
   - schizofrenie.

3. *Declinul mental relaționat la vârstă.*

4. *Demențe presenile și senile:*
   - degenerative (demența Alzheimer, demența senilă de tip Alzheimer);
   - vasculară (demența multiinfarct);
   - mixtă.

5. *Demențe induse de alte boli neurologice:*
   - boala Pick;
   - boala Creutzfeldt-Jakob;

– coreea Huntington;
– boala Parkinson;
– sindromul Down.

B*) I. *Demențe de cauză neurologică:*

1. *Demențe corticale:*
   - – boala Alzheimer;
   - – demența multiinfarct;
   - – demența alcoolică.

2. *Demențe subcorticale:*
   - – boala Parkinson;
   - – psihozele Korsakoff;
   - – paralizia supranucleară progresivă;
   - – hipotensiunea ortostatică;
   - – coreea Huntington;
   - – boala Binswanger;
   - – epilepsia.

3. *Leziuni intracraniene:*
   - – hematomul cronic subdural;
   - – hidrocefalia internă normotensivă Adams;
   - – tumorile cerebrale.

II. *Demențe de cauză medicală:*

4. *Encefalopatii:*
   - – metabolice;
   - – toxice;
   - – inflamatorii;
   - – infecțioase;
   - – afecțiuni cardiorespiratorii cronice;
   - – boli endocrine, tulburări electrolitice.

III. *Demențe de cauză psihiatrică:*

5. *Pseudodemențe:*
   - – isterie;
   - – depresie;
   - – schizofrenie.

C*) I. ***Sindroame demențiale cu semne neurologice minime sau absente***

1. *Atrofia cerebrală difuză:*
   - – boala Alzheimer și demența senilă;
   - – tipuri nespecifice.

2. *Atrofia cerebrală circumscrisă (scleroza lobară)*
   - – boala Pick.

3. *Alte tipuri de demență:*
   - – aterosclerotică (multiinfarct);
   - – posttraumatică;
   - – postencefalitică;
   - – hidrocefaliile;
   - – mitocondriale.

B*) după Cadieux, R. J., 1989.
C*) după Adams, D.R. și Victor, M., 1989.

II. *Sindroame demenţiale progresive asociate cu alte anomalii neurologice:*
1. Coreea Huntington;
2. Degenerescenţa corticostriospinală (Jakob) şi complexul SLA – Parkinson – demenţă (demenţa Guam şi altele);
3. Degenerescenţa cerebrocerebeloasă (Greenfield);
4. Demenţa familială cu parapareză spastică;
5. Degenerescenţa cortico-bazală;
6. Demenţa familială mioclonică.

III. *Sindroame cu anomalii de postură şi mişcare:*
1. Boala Parkinson;
2. Degenerescenţa strio-nigrală cu sau fără sindrom Shy-Dräger şi atrofie olivopontocerebeloasă;
3. Paralizia supranucleară progresivă Steele – Richardson – Olszewski;
4. Distonia musculară deformantă (spasmul de torsiune);
5. Boala Hellervorden – Spatz;
6. Torticolisul spasmodic şi alte diskinezii limitate;
7. Tremorul familial;
8. Boala ticurilor multiple Gilles de la Tourette.

IV. *Sindroame cu ataxie progresivă:*
1. *Forme de ataxie ereditară predominant spinale:*
   - boala Friedreich;
   - boala Strümpell - Lorraine.
2. *Ataxie ereditară predominant cerebeloasă:*
   - atrofia cerebeloasă corticală familială Holmes;
   - atrofia corticală cerebeloasă tardivă Marie-Foix- Alajouanine.
3. *Atrofii cerebeloase şi de trunchi cerebral:*
   - olivopontocerebeloase;
   - dentorubrice;
   - boala azoreană.
4. *Degenerescenţe cerebeloase carcinomatoase şi alte degenerescenţe cerebeloase.*

V. *Sindroame cu deficit muscular progresiv şi atrofie* (amiotrofii nucleare):
1. *Fără tulburări de sensibilitate: boala neuronului motor:*
   - SLA;
   - atrofia musculară spinală progresivă;
   - scleroza laterală primară;
   - forme ereditare de atrofie musculară progresivă şi paraplegie spastică.
2. *Cu tulburări de sensibilitate:*
   - neuropatii senzitive ereditare;
   - neuropatii ereditare senzitivo-motorii.

VI. *Sindroame cu cecitate progresivă:*
1. Neuropatia optică ereditară (Leber);
2. Degenerescenţa pigmentară retiniană (*retinis pigmentosa*);
3. Boala Stargardt.

VII. *Sindroame caracterizate prin surditate neurosenzorială:*
1. Surditate neurosenzorială pură;
2. Hipoacuzie ereditară asociată cu boli retiniene;
3. Hipoacuzie ereditară asociată cu boli sistemice ale sistemului nervos.

D*) CLASIFICARE ETIOLOGICĂ:
1. *Grupa demenţelor de tip Alzheimer:*
   - boala Alzheimer;
   - demenţa senilă de tip Alzheimer;
   - demenţa senilă şi presenilă Gillespie.
2. *Grupa demenţelor arteriopatice* (vasculare)
3. *Grupa demenţelor de tip spongios:*
   - boala Jakob - Creutzfeldt;
   - boala Pick.
4. *Grupa demenţelor din alte boli neurodegenerative:*
   - boala Parkinson;
   - coreea Huntington;
   - paralizia supranucleară progresivă;
   - hipotensiunea arterială ortostatică;
   - epilepsia;
   - boala neuronului motor;
   - atrofiile cerebeloase.
5. *Grupa demenţelor secundare:*
   - posttraumatică;
   - hidrocefalia internă normotensivă Adams;
   - infecţios - virală;
   - endocrină;
   - carenţiale-toxice;
   - iatrogene.

E*) CLASIFICARE NOSOLOGICĂ
I. *Demenţe ireversibile:*
1. *Demenţe de tip degenerativ:*
   a) Grupa demenţelor de tip Alzheimer:
      - boala Alzheimer;
      - demenţa senilă de tip Alzheimer;
      - demenţa presenilă simplă Gillespie.
   b) Grupa demenţelor din bolile neurologice degenerative:
      - boala Parkinson;
      - boala Huntington;
      - atrofiile cerebeloase;
      - boala de neuron motor (scleroza laterală amiotrofică);
      - paralizia supranucleară progresivă;
      - hipotensiunea ortostatică esenţială;
      - epilepsia.
2. *Demenţe pe fond vascular:*
   - demenţa multifocală;
   - boala Binswanger;
   - demenţa lacunară.

D*) după Mumenthaler, M. şi Appenzeller, O., 1985.

E*) după Katzman, R. şi colab., 1988, citat de C. Bălăceanu Stolnici, 1992.

3. *Demențe ireversibile prin agenți infectanți:*
   a) Encefalopatii de tip spongios;
      – boala Jakob - Creutzfeldt;
      – boala Heidenhein;
      – boala Pick.
   b) Encefalopatii din SIDA, herpes simplex, herpes zoster.
4. *Demențe posttraumatice:*
   a) post macrotraumatisme (deschise și închise);
   b) post microtraumatisme repetate (demența pugilistică).
5. *Demențe anoxice:*
   a) de origine cardiacă;
   b) prin intoxicație cu oxid de carbon.

II. *Demențe tratabile:*
1. *Demențe reversibile prin agenți infectanți:*
   – meningite și encefalite fungice;
   – meningite și encefalite bacteriene;
   – sifilisul nervos (paralizia generală progresivă);
   – encefalite virale;
   – encefalite prin paraziți;
   – abcesul cerebral.
2. *Demențe prin leziuni ocupatoare de spațiu:*
   – hematoame;
   – tumori (primare și metastatice);
   – granuloame (tuberculoza, SIDA).
3. *Hidrocefalia normotensivă Adams*
4. *Demențe toxice:*
   – alcoolică;
   – otrăvuri metalice sau organice;
   – iatrogene.
5. *Demențe carențiale:*
   – anemii megaloblastice (prin carențe de vitamina B 12 sau săruri de acid folic);
   – pelagra (deficiență de vitamina PP);
   – sindromul Wernicke și Marchiafava-Bignami (deficiențe de vitamina B1).
6. *Demențe dismetabolice:*
   – insuficiența renală;
   – insuficiența hepatică;
   – hipercapnie;
   – hiper și hipotiroidism;
   – boala Addison;
   – boala Cushing;
   – hipercalcemie;
   – hiper și hiponatremie;
   – hipoglicemie;
   – stări paraneoplazice;
   – lupusul eritematos diseminat;
   – vascularitele.

Tulburările deteriorativ cognitive cu o evoluție lent progresivă, pe o perioadă de luni și ani, presupun existența uneia din următoarele posibilități (Mumenthaler, M. și Appenzeller, O., 1985):

– atrofie corticală: demență senilă și presenilă (Alzheimer, Pick), alte afecțiuni corticale care determină demențe (Creutzfeldt-Jakob, atrofia olivopontocerebeloasă, parkinsonism cu demență, coreea Huntington);

– demențe vasculare (arteriopatia congofilă);

– tumori cerebrale benigne (meningioame);

– encefalite cronice (parezele generale);

– bolile metabolice (leukodistrofiile și de depozitare);

– intoxicațiile cronice (alcoolism și encefalopatia saturnină).

Tulburările psihoorganice care ating intensitatea demențială fără o cauză inițială aparentă și care evoluează pe o perioadă de săptămâni și luni sugerează:

– tumori cerebrale maligne sau metastaze;

– encefalopatii (PESS, paralizia progresivă generală);

– hematoame cronice subdurale;

– hidrocefalie normotensivă;

– tulburări metabolice cu evoluție progresivă;

– vasculopatii evolutive.

Apariția unor sindroame neuropsihologice de focar (afazie, apraxie, astereoagnozie, anozognozie, sindromul de disconexie) impun obligatoriu investigații pentru precizarea etiologiei. Ele pot semnifica, izolat sau împreună, debutul mono sau polifocal al unei boli degenerative.

• În marea lor majoritate, demețele au un caracter ireversibil. Sub vârsta de 70 de ani, grupa demențelor de tip Alzheimer este cea mai frecventă (44, 8%; Katzman R. și colab., 1988). Admițându-se că sunt rezultatul unui proces de amplificare și accelerare a îmbătrânirii normale, acestea ocupă o poziție particulară în cadrul demențelor (Bălăceanu - Stolnici C., 1984, 1992).

Toate cercetările și statisticile au remarcat în ultimul timp o scădere a mediei vârstei debutului acestor boli, considerate a fi grav invalidante medico-social. De aceea, este necesar să se acorde o atenție deosebită studiului factorilor etiologici și dimensiunilor terapeutice specifice.

Demențele au totdeauna ca substrat deteriorarea morfologică câștigată și progresivă, mai mult sau mai puțin difuză, a encefalului.

Substratul organic este divers: abiotrofii genetice, infecţii cu virusuri lente, alterări vasculare, intoxicaţii cronice şi leziuni traumatice. Evolutiv, putem vorbi de demenţe ireversibile, predominant degenerative, şi demenţe posibil reversibile, predominant metabolice. Sunt cunoscute unele afecţiuni care în evoluţia lor ating stadiul demenţial şi care fac parte din grupa bolilor transmisibile: boala Scrapie, Kuru, Creutzfeldt - Jakob, Gerstmann- Straussler - Scheinker. Alte afecţiuni demenţiale: boala Alzheimer, sindromul Down, demenţa Guam sunt considerate netransmisibile (Gajdusek C.D., 1988).

1.2. CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC

Criteriile de diagnostic clinic al demenţei în general se referă la:

- incriminarea unor factori etiologici organici;
- declinul progresiv al memoriei globale şi al capacităţilor cognitiv- intelective;
- perturbarea atenţiei;
- modificarea afectivităţii;
- accentuarea unor trăsături de personalitate premorbidă sau modificarea personalităţii;
- evoluţia acestora pe un fond de claritate a conştienţei;
- evoluţia cronică, progresivă, ireversibilă cu o durată de peste 6 luni;
- pierderea autonomiei sociale.

Diagnosticul de demenţă poate fi stabilit când tulburările de invalidare cognitivă ale bolnavului sunt suficient de severe, mai dificile fiind stabilirea etiologiei, a diagnosticului diferenţial şi a strategiei terapeutice.

După DSM - III - R criteriile operaţionale de diagnostic pozitiv sunt:

A. Demonstrarea deteriorării memoriei de scurtă şi de lungă durată. Deteriorarea memoriei de scurtă durată (incapacitatea de a învăţa informaţia nouă) este pusă în evidenţă prin imposibilitatea pacientului de a reproduce denumirea a trei obiecte după cinci minute. Deteriorarea memoriei de lungă durată (incapacitatea de a reproduce informaţia care a fost cunoscută în trecut) este relevată prin imposibilitatea subiectului de a evoca informaţia personală

trecută (de exemplu, ce s-a întâmplat ieri, locul naşterii, profesia etc.) sau informaţii comune (date cunoscute, ultimii preşedinţi).

B. Cel puţin unul din următoarele:

(1) Deteriorarea gândirii abstracte, indicată prin incapacitatea de a stabili asemănări şi diferenţieri între cuvinte înrudite, dificultăţi în definirea cuvintelor şi conceptelor şi alte sarcini similare.

(2) Deteriorarea judecăţii, indicată prin incapacitatea de a face planuri raţionale în legătură cu aspecte interpersonale, familiale şi profesionale.

(3) Alte tulburări ale activităţii corticale superioare, cum sunt afazia (tulburarea limbajului), apraxia (incapacitatea de a efectua activităţi motorii cu toate că înţelegerea şi funcţia motorie sunt intacte), agnozia (incapacitatea de a recunoaşte sau identifica obiectele cu toate că funcţia senzorială este intactă) şi „dificultatea constructivă" (ex.: incapacitatea de a copia figuri tridimensionale, de a asambla cuburi sau a aranja beţe într-o anumită formă).

(4) Modificare de personalitate: alterarea sau accentuarea trăsăturilor premorbide.

C. Tulburările de la A şi B interferează semnificativ cu activitatea profesională, cu cea socială uzuală sau cu relaţiile cu ceilalţi.

D. Nu survin exclusiv în cursul deliriumului.

E. Fie (1) sau (2):

(1) evidenţa din istoric, examen somatic sau testele de laborator ale unui factor (factori) organic specific, considerat a fi etiologic în legătură cu tulburarea;

(2) în absenţa unei astfel de evidenţe, este presupusă existenţa unui factor etiologic organic, dacă tulburarea nu se justifică prin nici o tulburare mentală nonorganică, de exemplu, de o depresie majoră care poate fi făcută răspunzătoare de deteriorarea cognitivă.

Criterii de evaluare a gradului de severitate a demenţei:

Uşoară: munca şi activităţile sociale sunt semnificativ deteriorate, capacitatea de a duce o viaţă independentă este păstrată, cu igiena personală adecvată şi judecata relativ conservată.

Moderată: viaţa independentă este riscantă şi un anumit grad de supraveghere este necesar.

Severă: activităţile cotidiene sunt atât de deteriorate încât este necesară o supraveghere continuă (ex. persoana nu poate să menţină o igienă personală minimă, este extrem de incoerentă sau are mutism).

ICD-IO-WHO precizează următoarele criterii axiale pentru diagnosticul de invalidare cognitivă:

- demonstrarea declinului memoriei şi gândirii;
- absenţa obnubilării;
- durata tulburărilor trebuie să depăşească 6 luni.

În general, evoluţia clinică a unei tulburări de invalidare cognitivă cunoaşte mai multe stadii: amnestic, confuzional şi demenţial. DSM-IV introduce criteriul etiologic, pe care-l asociază celui clinic. Se renunţă la termenul de „sindrom" în favoarea celui de „tulburare", care presupune corelarea cu factorul etiologic.

Sub denumirea mai cuprinzătoare de tulburare de invalidare cognitivă studiul unei demenţe presupune respectarea a trei axe de investigaţie: anamneza, examen psihiatric şi neurologic, examen paraclinic. Toate aceste trei axe sunt corelate cu investigarea factorului etiologic. Astfel, tulburările incluse aici sunt variabile din punctul de vedere al cauzei, debutului şi duratei manifestărilor, tipului de evoluţie şi al localizării neuronale.

Debutul este apreciat de DSM-III ca fiind posibil oricând din punct de vedere al vârstei (cu excepţia copilăriei). După DSM-III-R, acesta este de tip presenil, sub 65 de ani, şi de tip senil, după această vârstă; DSM-IV consideră debutul timpuriu sub 65 de ani şi tardiv după această vârstă.

Termenul de demenţă pare a nu mai avea vechea conotaţie de stare psihopatologică gravă, severă, ireversibilă. Astfel, se admite reversibilitatea, evoluţia nu este numai univoc progresivă, iar vârsta avansată pentru debut nu mai constituie un criteriu obligatoriu.

CAPITOLUL 2

BAZELE NEUROCHIMICE ALE DEMENŢELOR ŞI BOLII ALZHEIMER

Creierul posedă cele mai importante capacităţi de rezervă energo-dinamice, ceea ce îi permite conservarea funcţiilor cognitiv emoţionale pe o perioadă de timp cât mai îndelungată.

Involuţia, ca proces biologic, este continuă şi lentă, fiind dificil de apreciat dacă este determinată fie numai genetic, fie de intervenţia factorilor de mediu sau este o consecinţă a interacţiunii acestora. Toate cercetările efectuate în domeniu au evidenţiat o scădere importantă a neurotransmiţătorilor, receptorilor şi sistemelor enzimatice. În aceste condiţii creierul a demonstrat că are posibilitatea utilizării unor mecanisme compensatorii. În acest context se remarcă, în primul rând, numărul foarte mare de neuroni cu care este dotat creierul uman, ceea ce face posibil ca în unii nuclei numărul lor să se reducă cu 50% şi chiar mai mult, fără ca funcţionalitatea să le fie periclitată. Relaţia pozitivă vârstă – reducerea numărului de neuroni devine evidentă când individul se găseşte sub o condiţie stresantă.

Un alt mecanism compensatoriu îl reprezintă capacitatea neuronului de a-şi amplifica metabolismul atunci când este necesar. La fenomenul de depopulare neuronală, neuronii restanţi au competenţa de a produce mai mulţi neurotransmiţători. În acelaşi timp, receptorii neuronali au abilitatea de a-şi creşte sensibilitatea la neurotransmiţătorii restanţi. Când aceste mecanisme sunt epuizate, atunci apar simptome clinice de aspect depresiv, confuzional sau demenţial. Ceea ce s-a stabilit cu certitudine este reducerea o dată cu vârsta a concentraţiei neurotransmiţătorilor (5–HT, NA, DA). Interesant este că produşii de excreţie meta-

bolică ai acestor monoamine, şi anume 5 -HIIA, 3, 4 -MHPG şi HVA, au o concentraţie normală, ceea ce constituie o dovadă a gradului ridicat de compensaţie în neurotransmisie.

Toate informaţiile obţinute au indicat importanţa sistemului ACh pentru funcţia mnezică şi menţinerea vigilităţii. După vârsta de 65 de ani tulburările mnezice sunt frecvente, iar tulburările de conştienţă de tip confuzional sunt posibile chiar şi în condiţii reactive: internare în spital, schimbarea domiciliului, decesul unei persoane apropiate.

Studiile lui Constantinidis J. (1984), Palacios J.M. (1986), ca şi raportul WHO 1986 au semnalat la cazurile cu demenţă de tip Alzheimer o scădere a activităţii ACh, ChAT, AChE şi a receptorilor muscarinici (M). Observaţiile ulterioare au arătat însă că această perturbare nu poate fi singulară (Gottfries C.G., 1989).

Deteriorarea activităţii NA şi/sau 5 -HT apare în mod obişnuit şi este considerată a fi una dintre cauzele tulburărilor emoţionale la aceşti bolnavi.

Investigaţiile autoradiografice pe creier au evidenţiat apariţia, după vârsta de 60 de ani, a unor zone în care scăderea activităţii 5 – HT se corelează cu vârsta(nucleul caudat, putamen, globus palidus, hipotalamus, hipocamp şi cortex; Gottfries C.G., 1989). Este clar că numărul receptorilor 5–HT scade cu vârsta (Marcusson J.O. şi colab., 1987) şi că se produce o perturbare severă a activităţii sistemului 5–HT în demenţe.

Relaţionarea vârstei cu modificarea sistemului DA este justificată de apariţia manifestărilor extrapiramidale specifice pentru boala Parkinson sau de tipul Parkinson-like.

Sistemele de neurotransmiţători funcţionează integrativ, disfuncţia unuia compensându-se prin hiperactivitatea altuia. Este de semnalat că toate aceste modificări neurochimice sunt exacerbate de stres. De aceea se consideră ca fiind necesară cunoaşterea particularităţilor funcţionale ale neurotransmisiei centrale.

Neurotransmiţătorii sunt eliberaţi la nivelul sinapsei şi asigură transmiterea influxului nervos declanşând potenţiale de acţiune. Ei sunt reprezentaţi de ACh, monoamine (DA, NA, 5–HT) şi GABA.

Receptorii sunt proteine membranare specializate în identificarea neurotransmiţătorilor şi a altor molecule cu o specifi-

citate foarte ridicată. Din interacţiunea neurotransmiţătorului cu receptorul său rezultă o cascadă de modificări biochimice care permit transmiterea mesajului neuronal.

Studii recente (Poenaru S., 1992) consideră că din grupa neurotransmiţătorilor fac parte ACh, monoaminele şi GABA, iar neuromodulatorii (ciberninele) sunt asimilaţi cu neurotransmiţătorii like.

Neuronii catecolaminergici (DA şi NA) sunt de tip A, în variantele A.1. – A.14., iar neuronii serotoninergici sunt de tip B, cu subtipurile B.1–B.9.

În ultimii ani, cercetările din domeniul neurofiziologiei afecţiunilor degenerative s-au orientat asupra mecanismelor postsinaptice ale neurotransmisiei şi a funcţionalităţii receptorilor. Se poate concluziona că numai interesarea sistemelor de neurotransmiţători (NT) nu poate explica ansamblul tulburărilor din boala Alzheimer. Printre alte posibile cauze ale demenţei de tip Alzheimer se enumeră: factorii genetici, infecţioşi, mecanisme imune, excesul de aluminiu şi deficitul de zinc, factorii metabolici etc., care vor fi analizaţi în capitolul 3.

Principalele sisteme de neurotransmiţători din cortexul cerebral interesate în afecţiunile degenerative şi în special în boala Alzheimer sunt de tip aferent (ACh, NA, 5–HT), eferent (glutamat) şi intrinsec (GABA, somatostatina şi NGF). Deficitul neurochimic se impune a fi apreciat în ansamblu, iar corelarea acestuia cu pierderile maxime neuronale trebuie făcută critic (Lamour Y., 1992).

S-a sugerat că tulburarea activităţii sistemului ACh este de maximă importanţă (Reisberg B., 1983). Atingerea primitivă a neuronilor colinergici determină în secundar o interesare corticală, dar şi leziunea corticală primitivă poate induce în secundar degenerescenţa retrogradă a acestor neuroni. Studii experimentale au demonstrat că sistemul colinergic suferă un proces de involuţie ca urmare atât a leziunilor corticale sau hipocampice, cât şi a pierderilor de NGF.

2.1. MEDIAŢIA COLINERGICĂ

ACh este un neurotransmiţător al sistemului nervos vegetativ parasimpatic şi excitator al nucleilor cenuşii centrali, precum şi un neurohormon pentru joncţiunea neuromusculară.

În sistemul nervos central, sistemul colinergic are o origine mezencefalică și realizează o serie de circuite la nivel subtalamic, hipotalamic, corpi striați, nuclei amigdalieni și cortex limbic.

Precursorii ACh sunt colina și acetil-CoA, asupra cărora acționează ChAT. Degradarea este enzimatică sub acțiunea AChE. ACh acționează asupra receptorilor membranari colinergici: muscarinici (M) cu subtipurile M1 și M2 și nicotinici (N).

Încă din anul 1983, Coyle J.T. și colab. au arătat că un grup particular de neuroni colinergici situat în nucleul bazal al lui Meynert este degenerat în boala Alzheimer. Asocierea între scăderea activității colinergice și tulburările de memorie a determinat formularea ipotezei colinergice în etiopatogeneza bolii Azheimer.

Studii autoradiografice în boala Alzheimer au permis unele observații interesante. Astfel, în regiunile unde sunt observate leziunile neuropatologice axiale ale bolii (plăcile senile) distribuția receptorilor nu pare a fi modificată. În același timp se remarcă o scădere importantă de receptori muscarinici în zonele unde nu se constată plăci senile.

Cercetările recent efectuate (Agid Y. și colab., 1991; Nordberg A. și colab., 1992; Aubert I., 1992 și Ogane N. și colab., 1992) în cortexul cerebral la subiecții decedați cu demență Alzheimer au evidențiat următoarele date:

- scăderea activității ChAT rezultă din destrucția nucleului Meynert și a neuronilor din straturile superficiale ale cortexului cerebral; disfuncția a fost corelată cu debutul bolii, evoluția severă a acesteia și vârsta mai tânără a pacienților;
- activitatea ChAT este mai scăzută în hipocamp, reflectând o destrucție a căii colinergice septo-hipocampice;
- scăderea activității ChAT este însoțită de scăderea sintezei ACh, fapt demonstrat de biopsiile cerebrale executate *in vivo*;
- scăderea activității ChAT se corelează cu severitatea demenței;
- AChE este scăzută la nivel de cortex și hipocamp, dar este necesară precizarea formei moleculare a acestei enzime: G1, G2, G4 și A2; forma cea mai studiată a fost G4 și s-a remarcat că activitatea ei este scăzută cu 70% în cortexul frontal, cu 45% în cortexul parietal și cu 47% în putamen; formele G1 și G2 nu sunt modificate în boala Alzheimer. Aceste caracteristici explică eficacitatea inhibitorilor de AChE

(fizostigmina inhibă toate formele moleculare de AChE; heptilfizostigmina are specificitate pentru G1 iar edrofonina pentru G4). Deşi AChE a fost găsită scăzută în eritrocite şi adesea şi în LCR, observaţia nu este considerată ca un marker util în stabilirea evoluţiei şi stadiului bolii;
- denervarea colinergică severă este variabilă de la individ la individ dar omogenă în toate substructurile hipocampice la bolnavii cu Alzheimer. De aceea trebuie apreciat că disfuncţia hipocampică şi deficitul colinergic joacă un rol important în apariţia tulburărilor de memorie (Agid Y. şi colab., 1987);
- structurile colinergice din trunchiul cerebral nu par a fi afectate;
- lezarea neuronilor colinergici din striat explică apariţia unor tulburări de comportament de tipul apatiei sau al activităţii motorii permanente;
- scăderea numărului de receptori M a fost observată la nivelul nucleului accumbens, amigdalei, hipocampului, ca şi în unele arii corticale temporo-frontale, dar numai în stadiile evoluate ale bolii;
- numărul receptorilor M1 nu este modificat în cortexul frontal şi hipocamp;
- receptorii M2 sunt în concentraţie normală la nivel hipocampic şi scăzută în cortexul frontal;
- densitatea receptorilor N este considerată scăzută în ariile corticale iar subcortical numai la nivel de putamen şi nucleu bazal Meynert. Numărul receptorilor M şi N la nivelul limfocitelor este considerat un marker bun pentru aprecierea evoluţiei bolii.

O atenţie deosebită se acordă şi stabilirii unor corelaţii între anomaliile biochimice şi leziunile histologice, pe de-o parte, şi între aceste modificări şi manifestările clinice, pe de altă parte (Derouesne C., 1991), astfel:
- între nivelul ChAT şi numărul de plăci senile nu s-a stabilit nici o corelaţie (Carlsson A., 1987) şi nici între concentraţia ChAT şi numărul de încrengături neurofibrilare (Wilcock G.K. şi colab., 1988);
- corelaţia între scăderea activităţii colinergice şi severitatea demenţei a fost stabilită încă din 1978 de Perry E. K., dar Wilcock G. K. şi colab. o pun sub semnul întrebării.

Numai responsabilitatea sistemului colinergic în determinismul tulburărilor mnezice din boala Alzheimer este discutabilă. În

această situație este necesar să interpretăm deficitul colinergic nu ca unul de neurotransmisie, ci ca unul de neuromodulare a cărui interesare poate determina manifestări clinice diferite de cele cauzate de disfuncționalitatea structurilor cerebrale.

Meier Ruge și colab. (1984), Hansen L. A. și colab. (1988) consideră că AChE și ChAT sunt nemodificate în cortexul parietal, frontal, temporal, talamus și nucleul caudat la cazurile cu demență Pick.

În studiul său, Larry Sparks D. și colab. (1991) au semnalat o diminuare a activității ChAT în nucleii bazali Meynert și hipotalamus și scăderea AChE numai în nucleii bazali Meynert, dar nici o modificare a acestor markeri colinergici în neocortexul bolnavilor cu demență Pick.

Similitudinile clinice dintre demența Alzheimer și demența Pick impun efectuarea unor comparații între modificările ce apar la nivelul mediației colinergice. Tocmai aceste observații permit constatarea că de fapt demența Pick și Alzheimer sunt boli diferite. Astfel, declinul activității colinergice observat în neocortexul bolnavilor cu Alzheimer nu este prezent și în cazurile cu demență Pick (Larry Sparks D., 1991). Această ipoteză este susținută și de modificările diferențiate de la nivelul mediației serotoninergice.

Este știut că neuronii colinergici sunt implicați în mecanismele vigilității și plasticității neuronale. S-a remarcat că eliberarea de ACh este mai crescută în timpul stării de vigilență și mai scăzută pe timpul somnului. Efectele specifice ale ACh asupra neuronilor corticali rămân încă insuficient cunoscute. În prezent este știut că efectele ACh la nivel cortical sunt secundare acțiunii acesteia pe receptorii M (Mc Cormick D.A., 1989). Dar se pare că există și un al treilea tip de receptori situați pe interneuronii corticali inhibitori.

Cercetarea prin SPECT a receptorilor M (Weinberger D.R., 1991) la pacienții cu demențe a evidențiat o reducere a activității acestora în lobul frontal și temporal anterior (la cazurile cu demență Parkinson) și în cortexul temporal posterior (la cazurile cu demență Alzheimer). O explicație a fenomenului o constituie modificările degenerative ale țesutului neuronal pe care acești receptori sunt situați. Ori receptorii M sunt plasați pe neuronii mari corticali (Vogt B.A., 1988) care se pierd în mod preferențial în demența Alzheimer. Concluziile cercetărilor efectuate prin SPECT după administrarea de IQNB (3 – quinuclidinyl – 4 – iodobenzilate îmbunătățit cu iod

123) converg spre anomalii calitative induse de reducerea densităţii acestor receptori (Weinberger D.R. şi colab., 1991).

Metherate R. şi colab. (1988) au evidenţiat prin iontoforeză rolul ACh în plasticitatea neuronală.

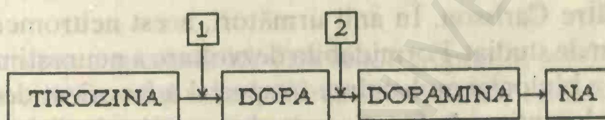
Studiul sistemului colinergic are implicaţii directe în explicarea tulburărilor anatomice şi biochimice asociate demenţelor degenerative şi bolii Alzheimer în particular.

În mod cert boala Alzheimer include printre factorii etiopatogenici şi o degenerescenţă progresivă a neuronilor colinergici.

2.2. MEDIAŢIA MONOAMINERGICĂ

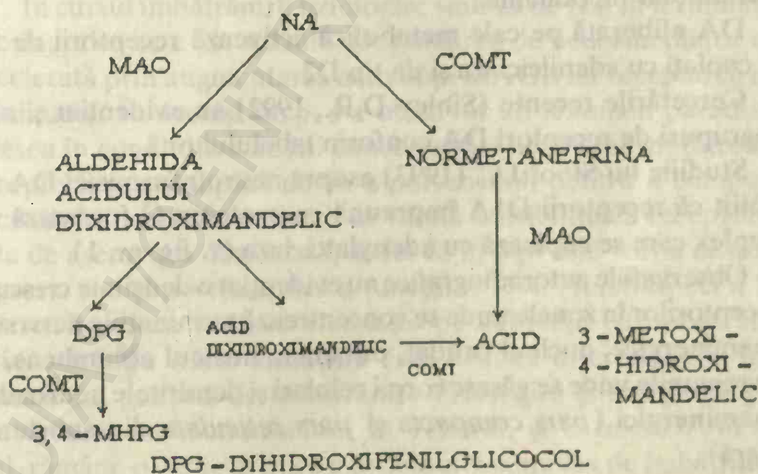
Este reprezentată prin DA, NA şi 5–HT. Căile de sinteză metabolică şi de inactivare a acestor neurotransmiţători sunt prezentate după cum urmează:

a) SINTEZA MONOAMINELOR



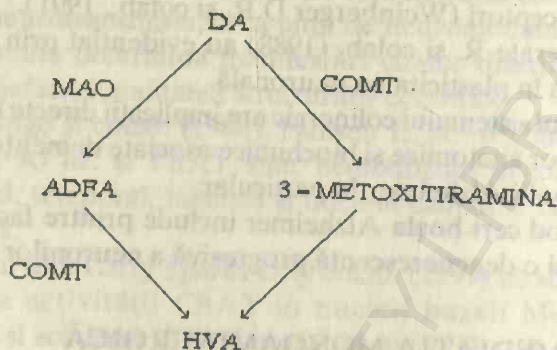
1 – tirozin – hidroxilaza
2 – dopa – decarboxilază

b) INACTIVAREA NA



DPG – DIHIDROXIFENILGLICOCOL

c) INACTIVAREA DA



ADFA - ACID DIHIDROXIFENIL ACETIC

2.2.1. MEDIAȚIA DOPAMINERGICĂ

DA ca neurotransmițător al SNC a fost identificat în anul 1957 de către Carlsson. În anii următori, acest neuromediator a fost extrem de studiat. Formidabila dezvoltare a neuroștiințelor în general și a biologiei moleculare în special a favorizat descrierea mecanismelor intime de funcționare ale acestuia. Astăzi o serie de afecțiuni din domeniul neurologiei și psihiatriei își au ca suport etiopatogenic dovedit disfuncția dopaminergică.

La nivelul sistemului nervos central există o abundență de DA în circuitele nigrostriatal, mezolimbic, mezocortical și tubero-infundibular hipotalamic.

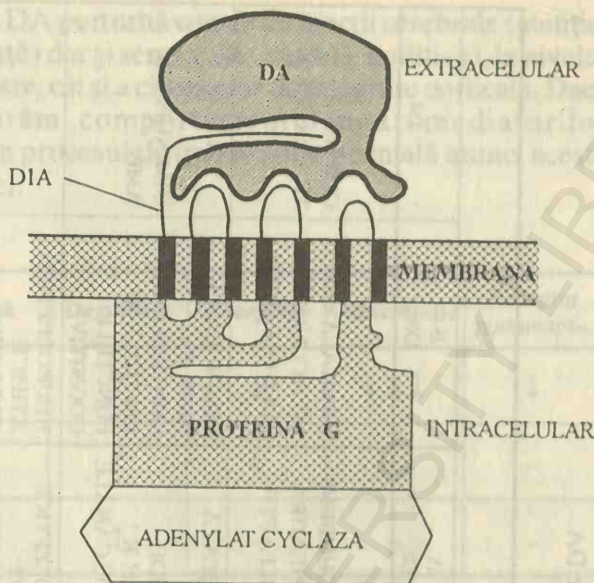
DA eliberată pe cale metabolică activează receptorii de tip D1 cuplați cu adenilciclaza și de tip D2.

Cercetările recente (Sibley D.R., 1992) au evidențiat și alte subgrupuri de receptori DA conform tabelului nr.1.

Studiile lui Stoof J.C. (1993) asupra neurotransmisiei DA au stabilit că receptorii D1A împreună cu proteina G formează un complex care se cuplează cu adenylatciclaza (v. fig. nr. 1).

Observațiile autoradiografice au evidențiat o densitate crescută a receptorilor în zonele unde se concentrează terminațiile nervoase dopaminergice, nucleul caudat, putamen, nucleul accumbens, ca și în regiunile unde se găsesc corpii celulari și dendritele neuronilor dopaminergici (*pars compacta* și *pars reticulata* din substanța neagră).

Fig.1. Complex receptor D1A şi cuplarea cu adenylatciclaza.



Densitatea receptorilor DA scade treptat în *globus pallidus*, hipofiza anterioară şi retină. Cercetările moderne au evidenţiat că între hipocamp şi cortexul prefrontal există o legătură funcţională prin medierea DA. De asemenea a fost sesizată o interacţiune pozitivă între sistemul DA şi neuropeptide (neurotensina şi colecistokinina), cât şi cu sistemul GABA printr-o buclă funcţională între neuronii corticali şi cei din striatum.

În cursul îmbătrânirii fiziologice sinteza de DA în terminaţiile presinaptice este net scăzută. Degradarea de neuromediator este accelerată prin augmentarea activităţii MAOB iar recaptarea este diminuată. În acelaşi timp, s-a observat un fenomen paradoxal: adesea în condiţiile scăderii concentraţiei neurotransmiţătorului, receptorii postsinaptici devin hipersensibili pentru a compensa acest deficit. Însă la subiecţii în vârstă sensibilitatea receptorilor este de asemenea diminuată, astfel că în fapt este vorba despre o regresie pre şi postsinaptică a funcţiilor DA. Acest aspect a fost relevat în toate studiile efectuate pe subiecţii cu îmbătrânire fiziologică. În toate situaţiile este dificilă diferenţierea între fenomenul general de îmbătrânire fiziologică şi cea patologică. Perturbarea neurotransmisiei în general, şi a celei DA în special, rămâne o caracteristică a procesului complex de îmbătrânire.

TABELUL NR. 1. Nomenclatura, distribuţia şi funcţia receptorilor DA

NOMENCLATURA	D1		D2		
	A D1	B D5	A D2	B D3	C D4
DISTRIBUŢIE	STRIAT NC. ACCUMBENS AMIGDALA BULB OLFACTIV	HIPOCAMP HIPOTALAMUS	STRIAT NC. ACCUMBENS SUBST. NEAGRĂ BULB OLFACTIV	HIPOTALAMUS NC. ACCUMBENS BULB OLFACTIV	CORTEX F. TR. CEREBRAL
FUNCŢIE	STIMULEAZĂ AMPc CONTROLEAZĂ MIŞCĂRILE VOLUNTARE	STIMULEAZĂ AMPc	DIMINUEAZĂ AMPc DESCHIDE CANALE K^+ INCHIDE CANALE Ca^{++}	DIMINUEAZĂ AMPc (?) CONTROLEAZĂ EMOŢIILE ŞI FUNCŢIILE COGNITIVE	DIMINUEAZĂ AMPc
AFINITATE FAŢĂ DE NEUROLEPTICE	FLUPENTIXOL		NEUROLEPTICE INCISIVE (HALOPERIDOL)	NEUROLEPTICE ATIPICE (SULPIRID)	
LOCALIZARE POSTSINAPTICĂ	+	+	+	+	+
AUTO-RECEPTORI			+	+	
LOCALIZARE PRESINAPTICĂ			+	+	

Cu vârsta deficitul DA perturbă o serie de funcţii cerebrale (atenţie, memorie, conştienţă) dar şi senzoriale (vizuală, auditivă), la nivelul organelor receptoare, cât şi a circuitelor de integrare corticală. Dacă ar fi să comparăm comportamentul neuromediatorilor monoaminergici în procesul de îmbătrânire normală atunci acesta s-ar prezenta astfel:

TABELUL NR.2

Neuro-mediator	Sinteză	Degradare	Recaptare	Concentraţie	Receptor postsinaptic
DA	↓↓	↑	↓	↓↓↓	↓
NA	↓	↑	↓	↓↓	–
5 – HT	–	↑	–	–	–

În boala Parkinson s-a observat o degenerescenţă a neuronilor mari, ceea ce determină un deficit la nivelul neurotransmisiei DA. Într-un studiu realizat prin autoradiografie, Palacios J.M. (1987) nu a remarcat existenţa unei diferenţe în densitatea receptorilor DA la bolnavii cu Parkinson faţă de subiecţii normali.

Studiile PET (Donald B. Calne, 1991) au reliefat un deficit subclinic al căilor nigrostriatale DA la subiecţii cu risc pentru demenţa Parkinson. În aceste situaţii, deficitul neurologic evident nu apare până când diminuarea de DA striatală nu este de peste 80%. Interesant este potenţialul compensator al căilor nigrostriatale pe care PET-ul l-a identificat sub forma acestui deficit subclinic la pacienţii cu risc crescut pentru boala Parkinson (Snow B. şi colab., 1989).

Analizele anatomopatologice corelate cu datele PET au arătat existenţa unor modificări cerebrale normale legate de vârstă, dar mai puţin severe decât cele găsite în parkinsonismul idiopatic (Martin W.R.W. şi colab., 1989). În acest context se consideră că apariţia şi evoluţia parkinsonismului clinic poate rezulta dintr-o decompensare a unor leziuni nigrostriatale vechi subclinice.

Se apreciază că sistemul DA pare a fi mai puţin interesat în demenţa Alzheimer, deşi o serie de studii au remarcat o scădere semnificativă a dopacarboxilazei. În coreea cronică Huntington nivelul DA şi HVA a fost găsit crescut. Aceste diferenţe pot fi explicate prin ipoteza că între diferitele sisteme monoaminergice

există practic o interacțiune indeterminantă (Hsiao J.K. și colab., 1987). Apariția fenomenului de disbalans neurochimic între aceste sisteme determină hiperactivitatea unuia sau altuia cu consecințe în plan patologic.

2.2.2. MEDIAȚIA NORADRENERGICĂ

La nivelul sistemului nervos central, NA, reprezentată cel mai bine în *locus coeruleus*, trimite prelungiri adrenergice ascendente către hipotalamus, sistemul limbic, neocortex și cerebel, și descendente către centrii bulbari vegetativi.

Precursorul NA este tirozina, care suportă o degradare enzimatică sub acțiunea COMT și MAOA rezultând produșii de degradare enzimatică reprezentați de normetanefrină și acidul dehidroxi – 3, 4 mandelic (vezi fig. nr. 2).

S-a demonstrat că sunt două tipuri de adrenoreceptori: α – excitatori și β – inhibitori.

NA are o afinitate deosebită pentru α – receptori, ceea ce explică și efectul său vasoconstrictor, în timp ce A are disponibilitate atât pentru receptorii α cât și β.

Cercetările farmacologice (Levitzki A., 1988) au permis identificarea unor subtipuri de receptori adrenergici:

- autoreceptorii (α2 inhibă adenilatciclaza; β2 facilitează producerea AMPc);
- α1 (activează fosfolipaza C);
- β1 (stimulează adenilatciclaza).

Autoreceptorii sunt situați presinaptic, iar receptorii α1 și β1 postsinaptic.

Descoperirea de noi radioliganzi de mare afinitate explică tendința actuală de subdivizare a acestor clasificări. Astfel, studii recente au adus dovezi în ceea ce privește existența receptorilor α1a și α1b (Mc Grath J.C. și colab., 1988).

În afecțiunile de tip degenerativ (demența Alzheimer, demența Parkinson) s-a remarcat o scădere a activității tirozinhidroxilazei și creșterea concentrației produsului de excreție metabolică (3, 4 – DMA). De asemenea, în tulburările depresive prin mecanism noradrenergic a fost observată o scădere a concentrației NA concomitent cu creșterea excreției produsului metabolic. În demența Alzheimer depopularea neuronală din *locus coeruleus* a fost asociată cu diagnosticul de depresie primit în timpul vieții

(Zweig R.M. şi colab., 1991, 1992). Prin comparaţie cu boala Huntington, s-a încercat o corelaţie cu eventualele leziuni histopatologice răspunzătoare de disfuncţia mediaţiei NA (*locus coeruleus* şi nucleul rapheului dorsal), având-se în vedere că depresia şi demenţa sunt specifice evoluţiei clinice a acestor boli. Astfel, s-a constatat că scăderea densităţii neuronilor din *locus coeruleus* se corelează cu gradul atrofiei nigrostriatale, durata şi severitatea bolii. La nivelul nucleului rapheului dorsal nu s-au evidenţiat modificări neuronale care să se coreleze cu profilul bolii Huntington (Zweig R.M., 1992).

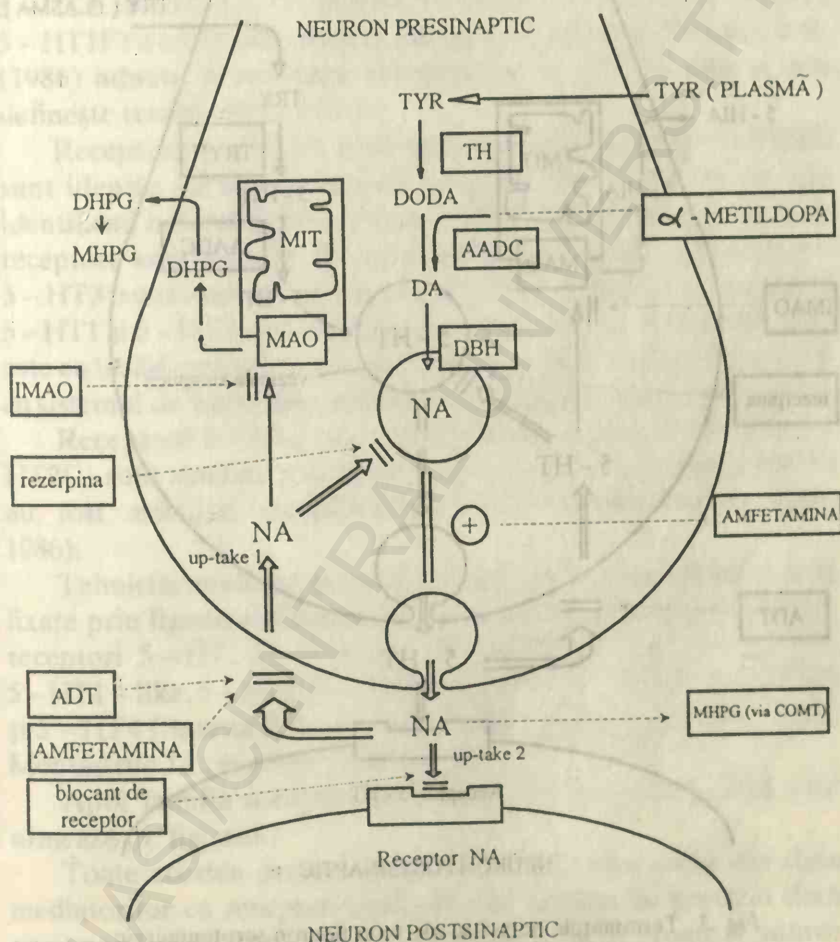


Fig. 2. Terminaţiile nervoase ale unui neuron noradrenergic

2.2.3. MEDIAŢIA SEROTONINERGICĂ

5 – HT este un neurotransmiţător al SNC larg răspândit la nivel central şi în diferite ţesuturi periferice. Precursorul său este triptofanul care sub acţiunea triptofan-hidroxilazei trece în 5 – hidroxitriptofan. Acesta se decarboxilează producând 5–HT, care este înmagazinată la nivel neuronal în veziculele presinaptice (vezi fig. nr. 3).

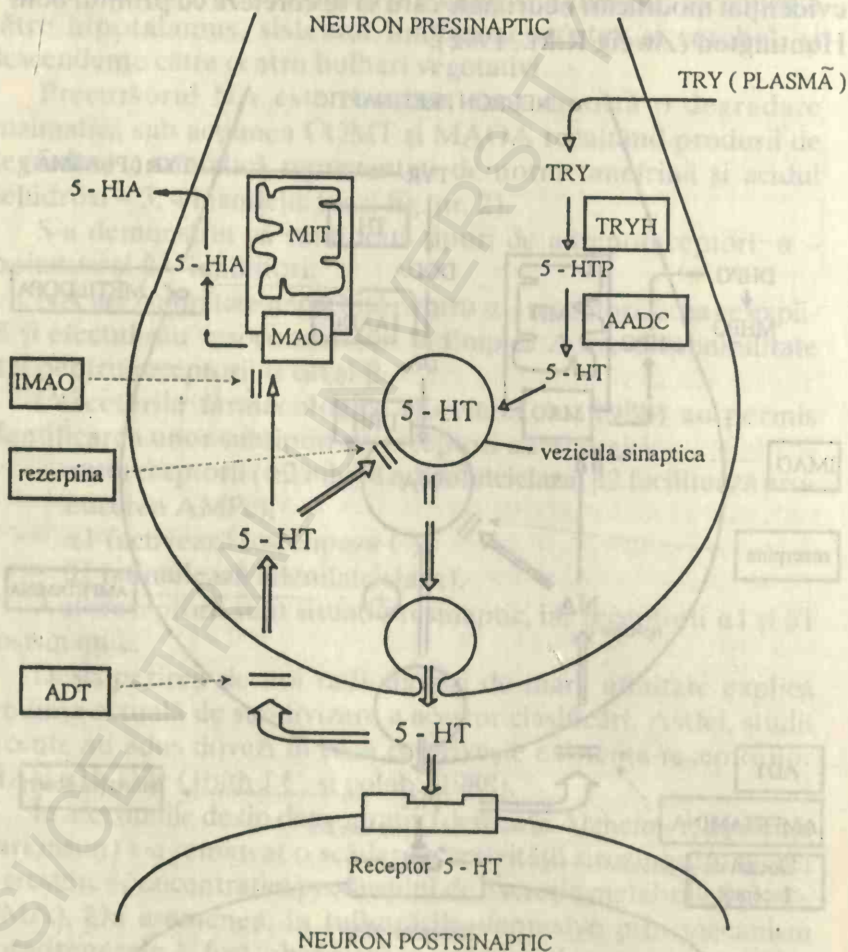


Fig. 3. Terminaţiile nervoase ale unui neuron serotoninergic

Cercetările imunohistochimice au dovedit existenţa a 9 grupuri de neuroni serotoninergici: B.1 – B.9 (Fozard J.R., 1987 şi Mc Geer P.L., 1987). Totuşi, studiile au evidenţiat că, deşi numărul neuronilor serotoninergici din SNC este mai redus faţă de cel al neuronilor catecolaminergici, fiecare zonă cerebrală sau medulară primeşte terminaţii serotoninergice.

Iniţial, receptorii localizaţi pe neuroni au fost denumiţi receptori M (Gaddum J.H., Picarelli Z. P., 1957). Peroutka S.J. şi Snyder S.H. (1979) au demonstrat existenţa receptorilor 5 – HT1 şi 5 – HT2. Descoperirea ulterioară a subtipurilor de subreceptori 5 – HT1 (5 – HT1A, 5 – HT1B, 5 – HT1C, 5 – HT1D, 5 – HT1E, 5 – HT1F) a creat dificultăţi în clasificarea acestora. Bradley P.B. (1986) admite şi existenţa receptorilor 5 – HT1 – like şi mai defineşte receptorii 5 – HT 3.

Receptorii 5 – HT1A sunt cuplaţi cu adenilciclaza, 5 – HT1B sunt identici cu autoreceptorii corticali, iar 5 – HT1C au fost identificaţi la nivelul plexurilor coroide. Toate aceste subtipuri de receptori sunt blocate de methiothepină. Se ştie că receptorii 5 – HT3 sunt cuplaţi cu un canal sodic, în timp ce receptorii 5 – HT1 şi 5 – HT2 sunt cuplaţi cu proteina G. Această proteină G este ea însăşi cuplată cu adenilciclaza pentru receptorii 5 – HT1 şi cu sistemul de fosforilare a inositolului pentru receptorii 5 – HT2.

Receptorii 5 – HT2 (cu subtipurile 5 – HT2A, 5 – HT2B, 5 – HT2C) sunt similari receptorilor funcţionali D, iar receptorii M au fost asimilaţi receptorilor 5 – HT3 (Bradley P.P. şi colab. 1986).

Tehnicile moderne autoradiografice, imunohistochimice şi de fixare prin liganzi radioactivi au evidenţiat următoarele tipuri de receptori 5 – HT: 5 – HT1 (5 – HT1A, 5 – HT1B ... 5 – HT1P), 5 – HT1 – like, 5 – HT2, 5 – HT3 (5 – HT3A, 5 – HT3B, 5 – HT3C) şi 5 – HT4 (Saxena P.R. şi colab., 1989, Frazer A. şi colab., 1990, Montastruc J.L. şi colab., 1990).

Apoi familia receptorilor 5 – HT a fost extinsă după cum urmează (v. fig. nr.4)

Toate acestea demonstrează că 5 – HT face parte din clasa mediatorilor cu receptori multipli, dar rămâne de precizat dacă acest neuromediator endogen este activatorul fiziologic al tuturor tipurilor de receptori (Fozard J. R., 1987).

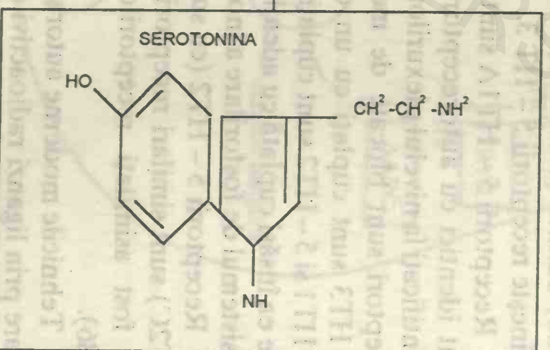


Fig. 4. Grupul receptorilor serotoninergici (după Patrick Martin, 1993)

Receptorii 5 – HT nu sunt omogeni în plan farmacologic, însă numărul lor poate fi modificat pe această cale. Astfel, administrarea unui agonist determină, cu timpul, scăderea densității receptorilor respectivi (efect *down-regulation*). În plan farmacologic, fenomenul justifică efectele unor antidepresive, iar administrarea unor antagoniști determină un fenomen invers (*up-regulation*).

5 – HT poate modula activitatea sistemelor DA și invers. Pe de altă parte, antagoniștii de 5 – HT2 determină o augmentare a transmisiei DA în anumite structuri cerebrale, suprimându-se tonusul inhibitor serotoninergic. Acest tip de acțiune poate fi util în diminuarea fenomenelor extrapiramidale induse de neuroleptice, iar efectele lor antipsihotice pot fi sinergice cu cele ale neurolepticelor.

Specific pentru 5 – HT este capacitatea de a exercita atât efecte postsinaptice inhibitorii (5 – HT1), cât și excitatorii (5 – HT2, 5 – HT3), având și capacitatea modulatorie pentru propria sa eliberare sau a altor mediatori.

Neuronii serotoninergici situați la nivelul trunchiului cerebral se caracterizează prin aceste proprietăți cât și prin automatism. Astfel, ei sunt un agent important în reglarea unor activități comportamentale complexe: somn, apetit, afectivitate, termoreglare. Se apreciază că receptorii 5 – HT sunt incriminați în:

- receptorul 5 – HT1A este implicat în agresivitate, anxietate și anorexia mintală;
- receptorul 5 – HT1B și 5 – HT1C intervine în depresie și anxietate;
- receptorul 5 – HT2 are proprietăți modulatorii asupra anxietății, depresiei, somnului și migrenei;
- receptorul 5 – HT3 reglează funcțiile cognitive.

În demențele degenerative s-a remarcat o scădere a activității 5 – HT și a numărului de receptori la nivelul lobilor frontali, temporali și hipocamp (Whitford G. M., 1986). Acest deficit a fost corelat cu manifestările noncognitive (scădere ponderală, tulburări hipnice și de comportament) din boala Alzheimer.

În demența Pick observațiile sugerează că perturbarea mediației serotoninergice este atât la nivel presinaptic, cât și postsinaptic, comparativ cu boala Alzheimer, unde aceste modificări sunt predominant presinaptice (Larry Sparks D., 1991).

Disfuncţia serotoninergică este importantă în etiopatogenia depresiei cât şi în unele tulburări de comportament (Mann J.J. şi colab., 1986). Aceste tulburări psihopatologice sunt adesea prezente în tabloul clinic al bolii Pick încă din stadiile incipiente, ele corelându-se astfel cu disfuncţia serotoninergică.

Abordarea teoretică a neuromediaţiei serotoninergice, legată de afecţiunile degenerative ale SNC, are un corespondent practic. Fenomenele depresive care apar frecvent în debutul şi/sau evoluţia demenţelor implică în general un mecanism serotoninergic. Aceasta impune administrarea unor medicamente antidepresive specifice care să se adreseze acestui substrat.

2.3. MEDIAŢIA GABA

GABA este principalul neurotransmiţător din sistemul nervos central cu o activitate inhibitorie demonstrată (Krnjevick K., 1986). El este prezent în toate zonele cerebrale şi este activ la nivelul a 30–40% din sinapsele sistemului nervos central (Matsumoto R.R., 1989). Cercetările imunohistochimice şi autoradiografice au evidenţiat neuroni şi terminaţii GABA în toate regiunile sistemului nervos central, de la măduva spinării până la cortex (Mc Geer P.L. şi colab., 1987).

GABA are un rol mai mult decât important în neurotransmisie, motiv pentru care receptorii săi fac obiectul a numeroase cercetări.

Neurotransmiţătorul provine din decarboxilarea acidului glutamic sub acţiunea gama-amino-decarboxilazei. Degradarea enzimatică are loc prin transaminare. Sub acţiunea GABA – transaminazei se obţine o semialdehidă succinică care este convertită în acid succinic. Rezultă că de fapt glutamatul şi glutamina constituie un sistem rezervor de producere a GABA. Menţinerea unei concentraţii optime de precursor se realizează prin şuntul GABA care produce o moleculă de glutamat pentru fiecare moleculă de GABA cosumată. GABA îşi exercită efectele sale biologice prin intermediul mai multor tipuri de receptori, dar caracteristici sunt receptorii $GABA_A$, bicuculin-sensibili (GABA – benzodiazepinici) şi $GABA_B$, bicuculin-insensibili.

Receptorul $GABA_A$ este asociat direct canalului de clor.

Complexul de receptori $GABA_A$ a fost iniţial considerat ca un simplu tetramer (α - 2 şi β - 2) în cadrul căruia subunitatea α

reprezintă site de legătură pentru benzodiazepine, iar subunitatea β pentru GABA (Schoch P. şi colab., 1985, Matsumoto R.R., 1989).

Clonarea ADNc pentru diferite subunităţi de receptori $GABA_A$ a permis identificarea a patru subunităţi: α, β, γ^2, δ.

Subunitatea γ^2 neuronală (subunitatea γ^1 fiind glială) este indispensabilă legăturii cu benzodiazepinele (Pritchett D.B., 1989), în timp ce subunitatea δ este specifică pentru GABA (Shivers B.D., 1989).

În forma activă receptorul $GABA_A$ îşi exprimă modul de acţiune prin 4 subunităţi: 2α, 2β, $1\gamma^2$, 1δ.

Receptorul $GABA_B$ este metabotrop, fiind cuplat indirect cu un canal cationic prin intermediul unui sistem mesager secund (vezi fig. nr.5, după J. Bockaert, 1989).

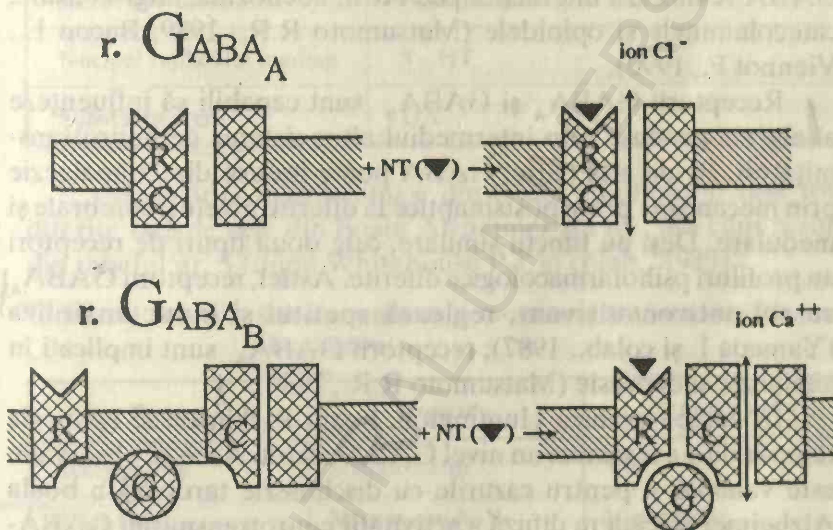


Fig.5. Receptorii $GABA_A$ şi $GABA_B$. Receptorul $GABA_A$: receptorul (R) şi canalul ionic (c) fac parte din aceeaşi moleculă: neurotransmiţătorul (NT) cu o parte fixată pe această moleculă deschide canalul ionic. Receptorul $GABA_B$: este cuplat cu canalul ionic prin intermediul unei proteine G.

O serie de alte cercetări din ultimii ani au evidenţiat existenţa unei a treia clase de receptori GABA (Drew C.A. şi colab., 1984) dar insuficient investigată în prezent.

Dificultăţi prezintă însă diferenţierea în activitate a receptorilor $GABA_A$ de cei $GABA_B$ (vezi tabelul nr. 3)

TABELUL NR. 3. Proprietăţi ale sistemelor de receptori $GABA_A$ şi $GABA_B$

Receptori	$GABA_A$	$GABA_B$
Agonişti	GABA MUSCIMOL 3-APS	GABA (-) baclofen 3-APA
Antagonişti	bicuculina	phaclofen

GABA este implicată într-o serie de conexiuni complexe cu celelalte sisteme de neurotransmiţători şi neurohormoni. Astfel, GABA realizează interacţiuni cu ACh, adenozina, angiotensina, catecolaminele şi opioidele (Matsumoto R.R., 1989, Bacon E., Viennot F., 1990).

Receptorii $GABA_A$ şi $GABA_B$ sunt capabili să influenţeze analgezia produsă prin intermediul altor sisteme de neurotransmiţători. Pe de altă parte, GABA poate induce direct analgezie prin mecanisme pre şi postsinaptice la diferite niveluri cerebrale şi medulare. Deşi au funcţii similare, cele două tipuri de receptori au profiluri psihofarmacologice diferite. Astfel, receptorii $GABA_A$ au rol anticonvulsivant, reglează apetitul şi induc anxioliza (Yamada I. şi colab., 1987); receptorii $GABA_B$ sunt implicaţi în analgezie şi depresie (Matsumoto R.R., 1989).

În coreea cronică Huntington, boala Parkinson şi epilepsia temporală s-a remarcat un nivel GABA scăzut. Aceeaşi observaţie este valabilă şi pentru cazurile cu dischinezie tardivă. În boala Alzheimer o scădere difuză a activităţii neurotransmisiei GABA-ergice corticale (mai ales la nivelul lobului temporal) a fost remarcată (Ellison D.W. şi colab., 1986). Observaţia sugerează că neuronii GABA-ergici, care sunt principalii neuroni de asociaţie cortico-corticală, au o vulnerabilitate selectivă în boala Alzheimer. Anormalităţi ale concentraţiei neuronilor corticali GABA şi a nivelului GABA în LCR au fost semnalate de asemenea în boala Alzheimer (Nunzio Pomara şi colab., 1989). Deficitul în neurotransmisia GABA ar fi incriminat şi în apariţia comportamentului agresiv, avându-se în vedere că administrarea de agonişti GABA determină cuparea acestei tulburări.

În prezent sunt în curs de derulare o serie de cercetări cu privire la neurofiziologia GABA.

TABELUL NR. 4 Modificările neurochimice implicate în demența Alzheimer (după Whitehouse P.J. și colab., 1989).

Aria anatomică	Sistem neurotransmițător implicat
Hipocamp Amigdală	Somatostatin Corticotropin releasing factor Acidul glutamic GABA
Nucleii bazali	ACh
Locus coeruleus	Norepinefrina
Nucleul rapheului median	5 – HT
Substanța nigra	DA

Modicările neurochimice din boala Huntington sunt total diferite față de cele din boala Alzheimer și Pick, așa cum rezultă din tabelul nr. 5 (după Whitehouse P.J. și colab., 1989).

TABELUL NR. 5. **Concentrațiile de neurotransmițători din striat în boala Huntington**

Reduse	Crescute	Nemodificate
Acetylcolina	Somatostatin	VIP
GABA	Neuropeptide-Y	Vasopresin
Acizii amino-excitatori	TRH	
Substanța P	Neurotensin	
Cholecystokinin		
MET-ENKEPHALIN		
CRF		

Importanța modificărilor neurochimice din unele afecțiuni cu evoluție demențială, cum ar fi bolile Alzheimer, Pick, Huntington,

rezultă şi din faptul că acestea pot fi corelate cu unele tulburări psihiatrice. Astfel, tulburările depresive pot fi reactive la boala degenerativă, dar şi endogene. În acest ultim caz intră în discuţie substratul neurochimic. În mod particular există o corespondenţă între pierderile de neuroni monoaminergici din *locus coeruleus* şi nucleii rapheului median cu tulburările depresive (Zweig R. M., 1991). Tulburările psihotice sunt de asemenea prezente în aceste afecţiuni, ele putând fi corelate cu interesarea proiecţiilor dopaminergice mezocorticale şi mezolimbice.

2.4. ROLUL NEUROTOXIC AL RECEPTORULUI NMDA

Toate cercetările din domeniul neurochimiei au în atenţie posibilul rol excitator sau inhibitor al unor aminoacizi din ţesutul cerebrospinal. Glutamatul este principalul reprezentant al aminoacizilor excitatori, acţiunea sa fiind corelată cu deschiderea unor canale ionice. Cuplarea neurotransmiţătorului cu receptorii săi specifici determină două tipuri de efecte: o depolarizare membranară rapidă (de ordinul milisecundei) şi una lentă (între 10-15 milisecunde). Studiile farmacologice au permis diferenţierea următoarelor tipuri de receptori:

a) receptorii kainate (K), localizaţi mai ales la nivel de caudat şi putamen, şi quisqualate (Q), relativ uniform distribuiţi; activarea acestora determină o depolarizare rapidă;

b) complexul receptor NMDA cuplat cu canalul ionic şi care are particularităţile următoare:

- posedă mai multe situsuri de legare pentru unii transmiţători specifici;
- este dependent de diferenţa de potenţial membranar şi implicit de prezenţa ionilor de Mg^{++} în canal;
- legarea unui agonist NMDA deschide canalele cationice permeabile pentru Na^{+}, K^{+} şi Ca^{++}, determinând depolarizarea membranei;
- sensibilitatea faţă de unele substanţe modulatorii ale activităţii sale (fenilciclidina, MX.801, ketamina şi acidul kinureic);
- existenţa unui situs de legare pentru glicină; acesta facilitează activarea receptorului NMDA (Johnson J. W., Ascher P., 1987).

Complexul glutamat-receptor NMDA a fost corelat cu mecanismele neurotoxice din etiopatogenia epilepsiei (Stasheff S.F. şi colab., 1989), ischemiei cerebrale (Auer R. şi colab., 1985), coreei cronice Huntington (Coyle J.T. şi colab., 1976) sau SLA (Plaitakis A. şi colab., 1988).

În studiul lor, Tongi H. şi colab. (1992) au determinat concentraţiile acizilor aminaţi în LCR la 13 pacienţi cu boala Alzheimer şi 16 cu boala Binswanger. Numai la cazurile cu boala Alzheimer s-a determinat o concentraţie scăzută de aspartat şi glutamat, ca şi a altor aminoacizi (GABA, asparagina, arginina, treonina, alanina, taurina). În mod particular s-a remarcat tendinţa de creştere a concentraţiei acizilor aminaţi nonneurotransmiţători pe parcursul progresiei procesului patologic.

Acţiunea glutamatului la nivelul canalelor cuplate cu receptorii de tip NMDA este de asemenea asociată fenomenului mnezic, implicând zona hipocampo-amigdaliană (Miserendino M. J.D., 1990). Aceasta poate explica rolul glutamatului şi al canalelor NMDA în mecanismele de învăţare şi memorare *long terme potentation* (LTP), cât şi în medierea plasticităţii şi eficacităţii sinaptice (Bliss T.V.P. şi colab., 1993).

LTP este indusă prin activarea complexului de receptori NMDA, ceea ce favorizează apariţia unor evenimente electrice la nivelul membranei postsinaptice ca şi a unor semnale chimice. Pe de altă parte, sunt observaţii (Henneberry R.C. şi colab., 1989) conform cărora aminoacizii excitatori devin neurotoxici prin intermediul receptorilor NMDA când nivelurile energetice neuronale sunt compromise. Deficitul de glucoză şi oxigen, apariţia unor inhibitori ai fosforilării oxidative sau ai $Na^{+} - K^{+}$ –ATP- azei fac posibil ca agoniştii receptorilor NMDA să-şi exprime potenţialul lor neurotoxic.

Supraexpresia funcţiilor glutamatergice poate induce excitotoxicitate şi depleţie neuronală, iar scăderea lor determină perturbarea proceselor mnezice. Aceste mecanisme trebuie avute în vedere în strategiile terapeutice (Lawlor B. A. şi colab., 1992).

Young A. B. şi colab. (1988) au evidenţiat rolul posibil al mecanismelor excitotoxice în patogenia demenţei Huntington şi au raportat o reducere de 93% din receptorii NMDA situaţi la nivel de putamen la aceşti bolnavi.

Collingridge G. şi colab. (1990) implică aceeaşi receptori şi în patogenia bolilor Parkinson şi Alzheimer. Cum receptorii NMDA

sunt în concentraţii importante în neocortex şi mai ales în hipocamp, zone extrem de vulnerabile la depopulările neuronale din boala Alzheimer, incriminarea lor în această afecţiune este plauzibilă.

2.5. SOMATOSTATINA

În afecţiunile degenerative ale SNC, cum ar fi boala Alzheimer sau demenţa senilă de tip Alzheimer, cercetările au evidenţiat că nivelul somatostatinei este scăzut. Studii recente au remarcat o scădere a nivelului somatostatinei imunoreactive în unele ţesuturi cerebrale care sunt în mod particular interesate (hipocamp, cortex temporal, LCR). Astfel, s-a studiat metabolismul regional al somatostatinei 28 şi al somatostatinei 14, cât şi activitatea peptidazelor E.C.3.4.24.11, E.C.3.4.24.15, E.C.3.4.17.10 şi a proteazei serină tripsină-like (Weber S.J. şi colab., 1992). A rezultat că la pacienţii cu boala Alzheimer activitatea metabolică a somatostatinei 28 este considerabil scăzută în aria 22 Brodman. Aceasta se corelează cu o activitate crescută a proteazei serina tripsina-like la nivelul aceleiaşi arii.

Se ştie că există un gradient al vulnerabilităţii celulare hipocampice la anoxie (în special în sectorul CA1 Sommer). Ori, această regiune are un rol deosebit în realizarea funcţiei mnezice (memoria anterogradă). Studiile experimentale (Choi D.W., 1988) au sugerat că leziunile anoxice ale celulelor hipocampice sunt secundare eliberării de glutamat excitotoxic ca o consecinţă a dezechilibrului ionic, în special calcic. Rezultatul este o augmentare a concentraţiei intracelulare în Ca^{++} ceea ce favorizează implicit moartea neuronului. În acelaşi timp, anoxia blochează transmisia sinaptică. Există o bună corelaţie între acest fenomen şi vulnerabilitatea neuronală la anoxie. Se consideră că în general două minute de anoxie sunt suficiente pentru o blocare completă a răspunsului sinaptic la nivel de CA1. De asemenea, toate cercetările efectuate (Hansen A. J., 1985) au demonstrat o mai mare rezistenţă a ţesutului imatur la hipoxie. Observaţii biochimice şi fiziologice au relevat că în timpul anoxiei depolarizarea este indusă, în special de eliberarea de glutamat (Sanchez-Prieto J. şi colab., 1988; Ikeda M. şi colab., 1989, Rader R. K., 1989). Cu cât anoxia este mai severă şi se acompaniază şi de hipoglicemie,

această depolarizare este mult mai amplă și asociată cu blocada ireversibilă a transmisiei sinaptice; necroza neuronală apare 24 – 48 de ore mai târziu. Canalele K+ – dependente de ATP, care joacă un rol minor la nivel presinaptic în răspunsul anoxic, modulează eliberarea spontană de glutamat și, în consecință facilitează depolarizarea anoxică (Ben-Ari Y, 1990). Agenții farmacologici (glibenclamid), blocând selectiv aceste canale, cresc depolarizarea anoxică a celulelor hipocampice. Spre deosebire de acestea, galanina activează aceleași canale (Lazdunski M., 1990) blocând astfel depolarizarea anoxică (Ben-Ari Y., 1990). Același efect îl are și diazoxidul, care este un activator selectiv (Ben-Ari Y, 1990).

Sapolski R.M. (1987) a evidențiat rolul glucocorticoizilor în deteriorarea neuronilor hipocampici după o leziune acută. Pornind de la această observație, se apreciează că o creștere de glucocorticoizi corelată cu vârsta poate juca un rol în debutul demenței Alzheimer.

Toate aceste observații se speră că vor avea concretizări practice în clinică și tratamentul efecțiunilor degenerative. În context, trebuie amintit rolul deosebit al factorului de creștere neuronală (NGF) în plasticitatea și menținerea funcționalității celulei neuronale. La adult NGF poate fi necesar la recuperarea anatomo-funcțională a țesutului nervos lezat și de asemenea poate fi un factor de stagnare a fenomenului de degenerescență neuronală în boala Alzheimer (Brachet Ph., 1990). În sistemul nervos central NGF amplifică activitatea specifică a ChAT și sinteza ACh în neuronii colinergici din septum, nucleul Meynert și din interneuronii colinergici striatali. Un aport crescut de NGF poate avea un efect benefic la pacienții cu demență senilă de tip Alzheimer. Administrarea de NGF umană sintetizată pe cale genetică este un proiect terapeutic actual. Interesul pentru această terapie este major, dar ea nu este ușor de aplicat datorită dificultăților de sinteză a NGF, cât și a modului de administrare (NGF netrecând prin bariera hemato-meningee, fiind necesară inocularea sa locală printr-o pompă microosmotică). Grefele cu celule producătoare de NGF (cum ar fi fibroblaștii în prealabil programați prin inginerie genetică) pot de asemenea proteja și activa neuronii colinergici fiind astfel un alt mijloc terapeutic de perspectivă.

Fundamentală pentru înţelegerea tulburărilor degenerative este cunoaşterea mecanismului prin care anumiţi neuroni sunt selectiv vulnerabili. Inventarul complet al sistemelor de neurotransmiţători afectate în fiecare boală poate oferi informaţia necesară înţelegerii mecanismelor prin care celulele mor.

Diagnosticul pozitiv al unei demenţe trebuie să fie însoţit de investigarea markerilor biologici care, asociaţi manifestărilor clinice, concură la elaborarea acestuia. Se consideră că patternul tulburărilor biochimice are un corespondent funcţional identificabil prin tehnicile imagistice (SPECT sau PET), dar şi prin identificarea în LCR a unor markeri metabolici şi a anomaliilor amiloidice.

CAPITOLUL 3

ORIENTĂRI ACTUALE ÎN ETIOPATOGENIA BOLII ALZHEIMER

3.1. MARKERI NEUROBIOLOGICI

În prezent nu există criterii de mare exactitate pentru diagnosticul pozitiv şi de certitudine în boala Alzheimer (BA), confirmarea acestei maladii fiind încă de natură morfopatologică. Diagnosticul de certitudine se bazează numai pe rezultatele biopsiei cerebrale, neexistând teste specifice *in vivo* pentru confirmarea acestuia. Sunt unele opinii conform cărora nici rezultatul biopsiei nu este suficient pentru susţinerea diagnosticului, fiind necesare date suplimentare obţinute prin studiul markerilor neurobiologici. Corelarea acestora cu datele clinice dobândeşte o semnificaţie deosebită în special atunci când rezultatele biopsiei cerebrale sunt incerte. Dar, valoarea markerilor neurobiologici este deosebită mai ales pentru diagnosticarea stadiilor incipiente ale bolii. În cadrul markerilor neurobiologici sunt incluşi: markeri din LCR, markeri cutanaţi şi sanguini şi markeri neuroendocrinologici.

3.1.1. MARKERI ÎN LCR

În lichidul cefalorahidian (LCR) sunt studiaţi următorii neurotransmiţători: ACh, NA, somatostatina, precursorii şi metaboliţii acestora. Semnificaţia lor ca marker trebuie interpretată în funcţie de vârstă, sex, momentul şi locul prelevării LCR (cervical sau lombar).

În LCR este depistată şi endotelina-1 (ET-1), care poate funcţiona în SNC ca un neuropeptid. Yoshizawa T. şi colab. (1992) au determinat concentraţia ET-1 în LCR-ul bolnavilor cu BA şi DTA cât şi alte tipuri de demenţă. La bolnavii cu BA şi DTA nu

s-a putut stabili o corelaţie între nivelul ET-1 din LCR şi alţi factori (vârstă, durata în timp a bolii, proteinorahia, concentraţia plasmatică a ET-1 şi valorile tensiunii arteriale). În schimb, s-a remarcat o concentraţie cefalorahidiană crescută a ET-1 la cazurile cu BA. Autorii conchid că ET-1 poate fi un marker al bolii. De asemenea se consideră că în momentul în care formele moleculare ale proteinei β – amiloide apar în exces în LCR ele devin markeri ai bolii. Discutabil este dacă ceea ce găsim în LCR reflectă metabolismul medular sau cerebral.

3.1.2. MARKERI CUTANAŢI ŞI SANGUINI

Celulele cutanate şi sanguine sunt studiate datorită originii lor embriologice apropiate de cea a celulelor nervoase. În acest sens se consideră că este mai uşor să se efectueze prelevarea sanguină sau biopsia cutanată decât pe cea a LCR-ului.

Studiile se fac pe eritrocite, trombocite, leucocite şi fibroblaşti. Cercetările efectuate au evidenţiat modificări ale colinei la nivelul eritrocitelor, o diminuare a vâscozităţii eritrocitare, anomalii în mobilitatea leucocitelor şi un deficit al enzimei fosfofructokinaza (Lamour Y., 1992).

Karlsson J.O. şi colab. (1992) au determinat activitatea calpainei şi calpastatinei în eritrocitele subiecţilor de sex feminin şi masculin normali şi afectaţi de BA. S-a constatat o creştere semnificativă a activităţii proteolitice a calpainei la subiecţii de sex masculin cu BA, în timp ce nivelul calpastatinei la aceştia a fost scăzut.

La subiecţii de sex feminin cu BA creşterea activităţii calpainei a fost moderată şi nesemnificativă, iar nivelul calpastatinei a rămas nemodificat. Studiul nu aduce o explicaţie a acestui fenomen dar este posibil ca observaţia să se coreleze cu disfuncţiile din homeostazia calciului care au fost depistate în eritrocitele pacienţilor de sex masculin cu BA. În plus, Jabbour W. şi colab. (1992) au remarcat o anomalie a actinei limfocitare atât la bolnavii cu BA, cât şi la cei cu trisomie 21. Fenomenul este corelat cu factori extracelulari care influenţează modificarea posttraducţională a actinei, apreciindu-se că anomalia citoscheletului limfocitar poate constitui baza structurală a disfuncţiilor imunitare observate în afecţiunile degenerative. În aceeaşi direcţie, cercetările imunohistochimice au reliefat concentraţii crescute de anticorpi anti-GFAP (proteină-glio-fibri-

lară acidă) în serul bolnavilor cu BA. S-a studiat răspunsul limfocitar la stimulare prin GFAP și prin interleukina-2; subiecții cu BA au răspuns printr-o proliferare importantă a leucocitelor în special la GFAP (Nakamura N. și colab., 1992).

3.1.3. MARKERI NEUROENDOCRINOLOGICI

Cel mai studiat a fost cortisolul. Lawlor B.A. și colab. (1992) au analizat funcționalitatea axului adrenergic hipofizo-hipotalamic cu determinarea cortisolemiei bazale și după administrarea de dexametazonă. Rezultatele au fost corelate cu modificările comportamentale și cognitive ale subiecților cu BA. Nivelul cortisolemiei, după supresia cu dexametazonă, s-a corelat cu scorul agitației psihomotorii, dar fără nici o legătură cu gradul depresiei sau al deficitului cognitiv. Nivelul cortisolemiei poate fi un marker al tulburărilor de comportament la cazurile cu BA.

Se poate considera că disfuncția sistemelor de neurotransmițători induce și ea perturbarea controlului hipotalamic al secreției de cortisol.

Hormonul de creștere a fost studiat prin corelarea cu sistemele ACh și NA care-i controlează secreția. Deși nu au fost încurajatoare, rezultatele cercetărilor își au partea lor de contribuție în susținerea diagnosticului de boală.

3.2. LEZIUNILE CEREBRALE

3.2.1. ATROFIA CORTICALĂ

Se caracterizează printr-o pierdere neuronală. Toate cercetările au constatat în acest caz că talia neuronilor se modifică (scade) până când ei dispar. Modificările au fost remarcate în special la neuronii corticali cu talie mare dar și la cei situați subcortical din nucleii bazali și locus coeruleus.

Studiul lui Jobst K.A. și colab. (1992) consideră că atrofia corticală este o caracteristică a regiunii temporale, fapt dovedit prin examenul CT la bolnavii cu diagnostic clinic de BA; investigația a fost efectuată cu un an înaintea decesului.

Lobul temporal suportă numeroase modificări neurochimice și neuropatologice pe parcursul evoluției BA. Scheff S.W. și colab.

(1993) au efectuat studii prin microscopie electronică asupra țesutului cerebral prelevat postmortem de la nivelul regiunii temporale superioare (aria Brodman 22) și mijlocii (aria Brodman 21). Studiul a evidențiat un declin net al activității sinapselor din structurile 3 și 5 ale circumvoluțiunii mijlocii și superioare a lobului temporal. Au mai fost obsevate modificări în dimensiunea sinapselor, care sunt compensatorii față de fenomenul de depopulare neuronală.

Aprecierea atrofiei de la nivelul lobului temporal mijlociu poate fi o modalitate de depistare simplă și eficace *in vivo* a BA (Jobst K.A. și colab., 1992). Acest fenomen asociat cu modificările patologice din hipocamp cât și cu datele clinice poate fi un factor de predicție în BA.

3.2.2. PLĂCILE SENILE

Sunt structurile anormal situate în spațiul extracelular, fiind alcătuite din prelungiri neuritice anormale și din substanță amiloidă. Sediul electiv al acestora este la nivelul sistemului limbic, nucleului amigdalian și cortexului hipocampic.

Mecanismele de apariție ale acestor modificări sunt încă neclare. De aceea, în ultima perioadă de timp s-a acordat o importanță deosebită cercetării modificărilor citoarhitectonice ale câmpurilor cerebrale 44 și 45 din regiunea frontală, 4 și 6 din regiunea precentrală, 24, 23 și 25 din regiunea limbică și 37 temporal. Astfel s-a constatat (Bogolepova I.N., 1988) că dacă la indivizii normali grosimea scoarței cerebrale în câmpul 44 este de 2,52 mm, la cazurile cu BA aceasta este de 1,94 mm și este însoțită de o depopulare neuronală evidentă în stratul 3 cât și în câmpurile 23, 24 și 25 ale cortexului limbic. Numărul plăcilor senile crește de la stratul 2 spre 3, ajungând să reprezinte 18-20% din suprafața stratului 3, unde apar și degenerescențele neurofibrilare. De asemenea s-a remarcat o delimitare clară a stratului 4 de 3 și 5, ceea ce dovedește o tulburare condiționată genetic în procesul de ontogeneză.

Într-un studiu publicat în 1989, Hauw J.J. și colab. rețin atenția asupra următoarelor două aspecte:

– dacă formarea plăcilor senile, un proces primar în relație cu deteriorarea neuronală, este legată de pierderea neuronilor și degenerescența neurofibrilară;

– locul afecțiunii primare.

Pentru aceasta s-a adus în discuție interesarea bulbului olfactiv și a structurilor temporale la nivelul complexului hipocampo-amigdalian.

Afectarea scoarței olfactive a fost apreciată ca secundară în relație cu tulburările structurale și funcționale ale lobului temporal.

3.2.3. ANGIOPATIA CONGOFILICĂ

Constă în infiltrarea substanței amiloide în peretele vascular. Substanța amiloidă penetrează la nivelul SNC prin intermediul vaselor sanguine realizând imaginile de infiltrație a peretelui vascular. Studiile efectuate au demonstrat cu certitudine prezența angiopatiei congofilice în BA, dar nu s-a putut stabili o corelație directă între severitatea modificărilor din BA și gradul angiopatiei congofilice și nici o corespondență topografică a acestora. Astfel s-a evidențiat că angiopatia nu este sesizată în zonele cel mai sever afectate din BA: nucleii amigdalieni, uncus, hipocamp, neocortexul temporal bazal (Brun A., 1989).

3.2.4. DEGENERESCENȚA NEUROFIBRILARĂ

Este o structură situată intraneural fiind formată din filamente anormale helicoidale cu un diametru de 10 nm. Degenerescențele neurofibrilare sunt observate în pericarionii neuronali din neocortex, hipocamp, amigdală, nucleii bazali și locus coeruleus. Ele sunt considerate leziuni tip marker în BA și se caracterizează prin prezența proteinei TAU anormal fosforilată (Goedert M. și colab., 1993).

În BA cele șase forme izomorfe ale proteinei TAU adulte sunt anormal fosforilate (mai ales TAU 64 și TAU 68) și constituie filamente helicoidale perechi, elemente ultrastructurale caracteristice ale degenerescențelor neurofibrilare. Cercetările au demonstrat că serina 202 este sita de fosforilare care distinge forma foetală de cea adultă a proteinei TAU.

Folosind metodele de electroforeză și de imunodetecție prin anticorpii monoclonali Alz-50, 5E2 și TAU 1, Harris K. A. și colab. (1993) au determinat fosforilarea proteinei TAU în fragmentele din lobul temporal ale subiecților operați pentru epilepsie hipocam-

pică rezistentă la tratament. Ei au remarcat că fosforilarea proteinelor TAU era modificată de maniera doză-dependenţă de acidul okaidic. Acesta este un puternic inhibitor de fosfatază dar nu şi al receptorilor NMDA quiskualat şi kainat. Formele foarte lente de proteină TAU (filamentele helicoidale perechi) produse prin tratamentul cu acid okaidic erau defosforilate de către proteinfosfataza 2B purificată (calcineurina). Formarea proteinelor TAU de tipul filamentelor helicoidale perechi era blocată de KN-62, un inhibitor de calciu-calmodulinkinază II. De asemenea staurosporina, inhibitor de proteinkinază, împiedică formarea proteinelor TAU de tipul filamentelor helicoidale perechi. Aceste rezultate sugerează că fosforilarea proteinelor TAU este reglată prin proteinkinaza calciu-dependentă şi proteinfosfatază sensibile la acid okaidic, adică la sisteme enzimatice implicate în patogeneza BA.

Proteinele TAU anormal fosforilate sunt principalul component al degenerescenţelor neurofibrilare, fiind un substrat pentru proteinkinazele-C. Proteinkinaza-C este o serin/treoninkinază calcium/fosfolipid-dependentă care participă la transducţia unor semnale extracelulare (Nishizuka Y., 1992).

Cole G. şi colab. (1988) au arătat că proteinkinaza-C este semnificativ scăzută în cortexul frontal al bolnavilor cu BA, în timp ce forma γ a acestei enzime este nemodificată. Deci, această modificare se poate considera ca fiind selectivă. În BA proteinkinaza-C este modificată precoce, independent de pierderea neuronală, şi pare a fi implicată în formarea plăcilor senile.

Numeroase proteinkinaze fosforilează proteina TAU căreia îi modifică mobilitatea electroforetică (proteina-TAU hiperfosforilată sau A68). De asemenea s-a demonstrat că proteinkinazele-C modulează sinteza şi maturaţia proteinei – β – amiloide (β – A4) şi alături de proteina TAU anormal fosforilată reprezintă componentele esenţiale ale plăcilor senile şi degenerescenţelor neurofibrilare.

Proteinkinaza catalizează fosforilarea precursorului proteinic al amiloidului (APP) la nivel de serină 695 (APP-695) şi în acelaşi timp reglează căile de maturizare a precursorului proteinic al amiloidului inclusiv prin sistemul lizozomal stimulându-i secreţia. Această stimulare poate fi realizată şi prin intermediul agoniştilor muscarinici (Nitsch R.M. şi colab., 1992).

Metabolismul precursorului proteinic al amiloidului rămâne placa turnantă în patogenia bolii Alzheimer. Modelul celular stu-

diat de Fukuchi K.I şi colab. (1993) sugerează un concept nou potrivit căruia fragmentele amiloide intracelulare lovesc neuronii din interior.

Supraproducţia de precursor proteinic al amiloidului corelată cu reducerea activităţii lizozomale poate provoca acumularea de fragmente citotoxice.

În sfârşit, apolipoproteina E (Apo-E) este considerată ca fiind un important factor de predispoziţie pentru debut tardiv al BA. Această proteină implicată în transportul colesterolului, în special la nivel cerebral, are o mare afinitate pentru proteina β – amiloidă.

Analizele imunohistochimice din ţesutul cerebral al subiecţilor cu BA au reliefat capacitatea acestuia de a fixa anticorpi specifici pentru Apo-E, în special la nivelul plăcilor senile şi degenerescenţelor neurofibrilare. Gena codantă pentru Apo-E este situată pe braţul lung al cromozomului 19 care, uneori, este asociat cu debutul tardiv al BA (Corder E.H. şi colab., 1993).

3.2.5. ALTE TIPURI DE LEZIUNI CEREBRALE

În creierul subiecţilor cu BA mai sunt prezente şi alte tipuri de leziuni cerebrale:

– corpusculii Hirano, particule intracitoplasmatice, eozinofilice situate în hipocamp şi care conţin concentraţii crescute de actină;

– degenerescenţa granulo-vacuolară care reprezintă precursorul morţii neuronale;

– acumulări de lipofuscină intraneuronală.

Aceste anomalii reflectă, ca şi degenerescenţele neurofibrilare, alterarea ireversibilă a citoscheletului neuronal.

3.3. BIOCHIMIA LEZIUNILOR CEREBRALE

Progresele cele mai importante au fost realizate în cunoaşterea structurii biochimice a plăcilor senile, leziuni considerate ca fiind determinante în apariţia manifestărilor BA. În prezent se cunoaşte că nucleul lor structural este proteina β – amiloidă, care este alcătuită din 42 de aminoacizi. Ea este comună plăcilor senile şi angiopatiei congofile.

Gena responsabilă de producerea la om a proteinei β – amiloide este situată pe braţul lung al cromozomului 21. S-a demonstrat

că precursorul acestei proteine (alcătuită din 695 aminoacizi) este prezent în mod normal în organism, dar anormal este produsul său de degradare (proteina β – amiloidă). În mod normal această proteină este scindată într-o parte mai mică care rămâne în membrana celulară şi o parte mai mare care este secretată şi identificată cu protein-nexina 2.

La nivelul plăcilor senile au mai fost identificate şi alte substanţe decât cele amiloide: proteina TAU şi α1 – antichimotripsina.

De altfel α1 – antichimotripsina şi α1 – antitripsina sunt inhibitori ai serinproteazei şi au fost evidenţiate în structura plăcilor senile şi a degenerescenţelor neurofibrilare din hipocampul şi cortexul temporal ai unor bolnavi cu BA (Gollin P.A. şi colab., 1992).

Caracteristice pentru BA sunt pe de o parte depunerea tisulară de proteină β – amiloidă, iar pe de altă parte alterările structurale ale proteinei însăşi.

Studiile lui Nashimoto I. şi colab. (1993) concluzionează că proteina β – amiloidă este un receptor cuplat cu o proteină cerebrală fixatorie denumită Go şi că acest complex emite un semnal anormal, clar implicat în patogenia BA.

La formele familiale de boală gena afectată poate produce unele proteine implicate în maturaţia precursorului proteinic al amiloidului, cum ar fi proteinele de stres (*heat shock proteins*). În formele sporadice de BA studiile pe neuroblaştii olfactivi au sugerat că există şi o reglare posttraducţională anormală a precursorului proteinic al amiloidului (Schellenberg G. şi colab., 1992).

Aripse N. şi colab. (1993) au demonstrat că precursorul proteinic al amiloidului formează canale cationice de-a lungul membranei celulare, fenomen care ar explica o parte din efectele sale neurotoxice. Aceste canale β – amiloide sunt susceptibile de a fi blocate prin tromethamină, substanţă utilizată în tratamentul acidozelor metabolice şi respiratorii.

O atenţie deosebită se acordă în ultimii ani rolului proteoglicanilor în BA. Ei sunt prezenţi la nivel de neuron şi celulă glială fiind implicaţi într-o serie de procese fiziologice fundamentale care au loc la nivelul SNC: creşterea neuritică, adeziunea celulară, protecţia factorului de creştere. De asemenea, modulează şi au un rol de filtru la nivelul barierei hematoencefalice. Proteoglicanii

posedă o mare afinitate pentru precursorul proteinic al amiloidului. Această afinitate poate fi modificată în cursul bolii antrenând un catabolism anormal al precursorului proteinic al amiloidului, eliberarea proteinei β – amiloide şi agregarea fragmentelor amiloide sub forma plăcilor senile (Narindrasorasak S. şi colab., 1991; Small D.H. şi colab., 1992).

Acumularea de proteoglicani în depozitele amiloide din boala Alzheimer este probabil un fenomen precoce şi alături de proteina β – amiloidă constituie baza structurală a filamentelor amiloidice.

Cercetări recente au evidenţiat că proteoglicanii sunt un element indispensabil al proceselor de amiloidogeneză constituind un teren favorabil pentru acumularea de peptide amiloide. Deci, proteoglicanii situaţi în principal la nivelul matricei extracelulare vor fi catalizatorii proceselor de amiloidogeneză ce vor conduce progresiv şi iremediabil la moartea neuronului şi disoluţia funcţiilor intelectuale.

Observaţii noi (Frederickson R.C.A, 1992) aduc în discuţie posibilitatea ca amiloidul să inducă o anumită excitotoxicitate prin mecanismul de captură a glutamatului astrocitar, iar proteoglicanii secretaţi de astrociţi să faciliteze depunerea de plăci amiloide. Se realizează astfel un cerc vicios de interferenţe biochimice la care se asociază şi disfuncţii la nivelul barierei hematoencefalice.

În BA bariera hematoencefalică este interesată prin mecanisme insuficient de clare. Se consideră că sunt mecanisme de protecţie contra peroxidării la nivelul microcirculaţiei cerebrale, iar aceasta trebuie evaluată prin dozarea activităţii enzimelor superoxiddismutază, glutation peroxidază, catalază şi nivelul vitaminei E. Raportarea se face la o enzimă marker gama-glutamil-transpeptidaza (GGT).

Alterări progresive şi cronice ale microcirculaţiei cerebrale se întâlnesc în BA. Astfel s-au constatat anomalii în configuraţia microvaselor cerebrale: sunt mai scurte, prezintă bucle, noduli cu îngroşarea membranei bazale cât şi depozite stratificate de fibrile amiloidice. Aceste modificări determină îngustarea lumenului capilar, cresc rezistenţa vasculară, scad fluxul sanguin şi modifică implicit distribuţia substraturilor energetice necesare activităţii cerebrale (Miyakawa T. şi colab., 1989; Scheibel A.B. şi colab., 1989).

Studiile prin PET şi SPECT efectuate pe creierul bolnavilor cu BA au detectat un nivel metabolic scăzut al glucozei (Friedland

R.P şi colab., 1985) şi o utilizare scăzută a oxigenului (Neary D. şi colab., 1987). Nivelul metabolic redus al glucozei apare în regiunile anatomice cele mai afectate de boală. Disponibilitatea glucozei pentru neuroni şi celule gliale este probabil compromisă printr-o scădere a capacităţii sale de traversare a barierei hematoencefalice (Simpson I.A. şi colab., 1992). Toate aceste modificări vor compromite în timp balanţa homeostatică normală între neuroni şi celulele gliale. Cei mai afectaţi neuroni la deficitul de substanţă energetică sunt celulele piramidale din zona CA1 hipocampică, cunoscută ca fiind o zonă predispusă la formarea plăcilor senile, degenerescenţelor neurofibrilare şi granulovacuolară, precum şi de astrocitoză reactivă (Amaral D.G. şi colab., 1990). Aceste fenomene ar putea explica caracterul progresiv al BA şi formarea de plăci senile după apariţia β – amiloidului indus de reacţia astrocitară. Rezultă că mecanismele de dezvoltare ale bolii sunt de autoîntreţinere şi de inducere a unei deteriorări progresive neuronale.

În ultimul timp se acordă o atenţie deosebită citokinelor (Mege J.L. şi colab., 1994). Acest termen desemnează un ansamblu de factori de natură glicoproteică implicaţi în comunicarea intercelulară şi care intervin în reglarea răspunsului imun şi inflamator.

Tehnicile de clonaj au permis individualizarea următoarelor molecule:

- interleukine (IL): IL-1α şi IL-1β, IL-2 şi IL-3 (Minty A. şi colab., 1993);
- interferoni (IFN): IFN α, β, γ;
- factori de necroză tumorală (TNF): TNF α şi β;
- factori de creştere.

Sursa preferenţială a acestor molecule este sistemul imunitar şi mai ales macrofagele şi limfocitele, iar la nivelul SNC celulele gliale.

În leziuni ale SNC care interesează şi bariera hematoencefalică monocitele recrutate drept celule microgliale secretă IL-1 care poate contribui la restaurarea barierei. Astrocitele pot funcţiona la un mod analog macrofagelor prin capacitatea lor de a secreta citokine imunoreglatorii: IL-1, TNF-α sau IL-6. S-a stabilit şi o relaţie între localizarea tisulară şi capacitatea de a sintetiza citokine pentru un tip celular dat. Astfel IL-1β a fost detectată preferenţial în hipocamp (Pousset F., 1993). Studii recente au evidenţiat că şi neuronii sunt susceptibili de a produce IL-1.

Citokinele par a fi şi mediatori specifici în unele condiţii patologice:

– IL-1, IL- 6 şi TNF-α induc febra şi modularea somnului;

– proliferarea astrocitelor este stimulată prin IL-1 şi IL-2, sugerând implicarea lor în glioza reacţională;

– IL influenţează activitatea celulelor endoteliale din structura barierei hematoencefalice;

– TNF – α intervine în fenomenul de moarte celulară;

– IL-1 şi probabil IL-6 apar ca factori de creştere neuronală (Neuman K. şi colab., 1990).

Se cunoaşte că precursorul proteinic al amiloidului se inseră ca o proteină transmembranară în celulele care au secretat-o. În condiţii normale clivajul său proteolitic are loc în interiorul celulei până la secvenţa de proteină β – amiloidă. Un dezechilibru în activitatea proteazelor endogene implicate în aceste procese stă la baza sintezei unui peptid patogen care are tendinţa la autoagregare ca un prim pas de constituire ulterioară a plăcilor senile. S-a considerat că α-2 – macroglobulina, cel mai puternic inhibitor de proteaze endogene cunoscut până în prezent, ar putea inhiba clivajul normal al APP dând naştere la un peptid care are capacitatea de autoagregare şi de a participa la formarea depozitelor amiloidice şi a plăcilor senile. O relaţie între inhibitorii de proteaze şi citokine a fost pusă în evidenţă la nivel hepatic unde IL- 6 induce sinteza de α-2 – macroglobulină (Abraham C.R. şi colab., 1990). În BA această proprietate a favorizat dezvoltarea conceptului de „răspuns la faza acută", la nivelul SNC, α-2 – macroglobulina fiind considerată o proteină a acestei faze.

IL-1 (Goldgaber D. şi colab., 1989) şi IL-6 (Tsuchiya Y. şi colab. 1987) induc producţia de precursor proteinic al amiloidului şi reglează sinteza genei precursorului proteinic al amiloidului (Donnelly şi colab., 1990). Studiile imunohistochimice au demonstrat prezenţa de α-2 – macroglobulină şi de IL-6 în plăcile senile din neocortex şi hipocamp.

Neuronii piramidali cu talie mare din hipocampul pacienţilor cu BA posedă o imunoreactivitate particulară faţă de α-2 – macroglobulină şi IL-6 (Strauss S. şi colab., 1992).

Un număr important de oligodendrocite mor natural prin apoptoză (moarte celulară programată) (Loo D. T. şi colab., 1993) sau necroză, fenomen care se corelează şi cu prezenţa citokinelor.

Louis J. C. şi colab. (1993) au descoperit că factorul neurotrofic ciliar prezent în astrocitele din SNC favorizează supravieţuirea şi maturizarea oligodendrocitelor în cultură. Acest factor protejează oligodendrocitele faţă de apoptoza indusă de citokine, considerându-se că el ajută la supravieţuirea acestor celule în cursul dezvoltării, fapt ce poate avea un rol în tratamentul bolilor degenerative. De asemenea trebuie reţinută şi posibilitatea unei reacţii imunitare localizată în anumite zone cerebrale. Există studii ce au diferenţiat prezenţa imunoglobulinelor cât şi a unor fracţii de complement în plăcile senile şi la nivelul vaselor sanguine din creierul subiecţilor cu BA. Toate aceste cercetări evidenţiază în fapt aspectul etiopatogenetic de model „multineurodegenerativ" în boala Alzheimer.

3.3.1. ROLUL APP ÎN FIZIOPATOLOGIA BA

Una din modificările caracteristice ale BA se traduce prin formarea depozitelor tisulare de proteină β – amiloidă derivată din precursorul său proteinic APP.

De câţiva ani, proteina β – amiloidă, principalul component al plăcilor senile, cât şi precursorii săi se află în centrul atenţiei deoarece numeroşi cercetători consideră că ea joacă un rol cauzal în evoluţia BA. Numeroase observaţii au demonstrat că în patogenia BA sunt implicate alterările structurale ale APP, dar până în prezent nu se cunoaşte maniera exactă în care acestea duc la apariţia bolii. Cu toate că arhitectura APP este analogă unui receptor de suprafaţă neuronală, până acum nu a fost pusă în evidenţă nici o funcţie de acest fel.

Datele de biologie moleculară referitoare la amiloidul β A4 şi a precursorilor săi (APP) pun accent pe faptul că BA s-ar dezvolta în decurs de treizeci de ani, durată de timp care se suprapune evoluţiei biologice a creierului. Unii cercetători arată că APP-ul fabricat de neuroni joacă un rol important în dezvoltarea leziunilor şi că BA apare ca rezultat al alterării acestei interacţiuni.

Regland B. şi Gottfries C.G. (1992) consideră că precursorii proteinei β – amiloide (APP) au şi un rol protector neurotrop şi că BA apare ca rezultat al unei concentraţii insuficiente şi nu excesive de APP.

Existența mutației genei APP constatată la unele familii de bolnavi ar fi responsabilă nu de producerea depozitelor ci de incapacitatea APP de a-și îndeplini funcția sa protectoare. Această teorie vine în sprijinul observației lui Farlow M. și colab. (1992), conform căreia în lichidul cefalorahidian cantitatea de APP este scăzută. S-a constatat apoi existența unei legături strânse între APP și componenta matricei extracelulare de tip colagenic, precum și secvențele peptidice a cinci acizi aminați ai APP (rezidurile 328 până la 332) susceptibili a interacționa cu aceste substanțe neurotrofice care răspund de expansiunea neuritică. Prin studierea proceselor de fosforilare de la nivel cerebral s-a ajuns la concluzia că și ele intervin în amiloidogeneză.

Bush (1993) a prezentat date noi în legătură cu rolul zincului în dezvoltarea BA. Confirmând studiile care au pus în evidență scăderea zincului în creierul bolnavilor cu BA, autorul de mai sus a identificat secvențele APP susceptibile a se lega de zinc și a insistat asupra rolului posibil al acestui mineral în maturarea APP.

Beal M.F. (1993) a relevat importanța proceselor oxidative legate de activitatea mitocondriilor în procesul îmbătrânirii și a BA. De asemenea el a evocat și controversatele lucrări cu privire la neurotoxicitatea peptidei βA4.

Numeroși cercetători sugerează că maturizarea APP joacă un rol central în fiziopatologia maladiei Alzheimer, deoarece produșii de clivaj 39-43kDa și proteina β – amiloidă intră în constituția plăcilor neuritice, abundente la acești bolnavi. La nivel celular s-a demonstrat că proteina β – amiloidă este toxică pentru neuroni fiind capabilă a induce expresia unuia din primii markeri ai degenerescenței neurofibrilare, Alz-50 (Yankner B.A. și colab., 1990). Proba cea mai veridică prin care se dovedește că APP este implicat direct în fiziopatologia BA provine din studiile de genetică moleculară care au arătat existența unei consegregații între mutațiile genei care codează APP. Acest fapt a fost constatat la multe familii particulare cu fenotipul BA (Hardy J. și Allsop D., 1991). În ansamblu, aceste elemente arată că biologia celulară a APP contribuie direct la fiziopatologia BA.

Principalele puncte în raport cu înțelegerea amiloidogenezei își au originea în maturarea APP. Această proteină membranară, sintetizată integral sub diferite forme, se diferențiază mai ales prin

prezenţa şi longevitatea unui insert inhibitor al proteazei din domeniul extracelular (Weidermann A. şi colab., 1989).

În cursul evoluţiei sale normale, APP este inserată în membrană, apoi clivată la nivelul rezidiului 16 din domeniul βA4, generând un fragment N-terminal şi un fragment C-terminal legat de membrană numit derivat C-terminal (CTD) (Gisodia şi colab., 1990). Acest clivaj partajează domeniul βA4 şi creează un paradox fundamental pentru înţelegerea amiloidogenezei. El inactivează însăşi molecula care se acumulează în plăcile neuritice – proteina β – amiloidă. Prin urmare, pentru a explica modul în care β – amiloidul se acumulează în BA trebuie mai întâi să înţelegem mecanismul prin care APP scapă secţiunii în mijlocul domeniului βA4 dar se clivează apoi la nivelul extremităţii lui β A4, autorizând astfel formarea peptidei β – amiloide libere.

În măsura în care APP este secretat, putem presupune că proteaza responsabilă de clivajul APP, numită APP – secretaza, acţionează la nivelul membranei plasmatice. Acest punct de vedere este confirmat de studiile care fac apel la inhibitorii metabolici specifici (Wolozin B.L., 1993). Astfel, tratarea celulelor din culturi cu brifeldină A şi cu monensină, inhibitori ai sistemului endozomal (Golgi), împiedică maturarea APP şi formarea CTD (Caporaso G.L. şi colab., 1992). Locul de clivare al APP se găseşte pe membrana plasmatică, în situaţie distală faţă de endozomi şi de aparatul Golgi şi proximal de lizozomi. Se pare că există cel puţin două mecanisme cu ajutorul cărora APP este susceptibil a evita clivajul de către secretază. Unul dintre ele trece pentru a fabrica amiloidogenii CTD. Amiloidogenii CTD conţin totalitatea domeniului βA4, servind ca sursă pentru penetrarea β – amiloidului liber. CTD poate fi detectat prin imunoprecipitarea APP marcat metabolic sau prin homogenaţi de imunoaglutinare utilizând anticorpi dirijaţi împotriva domeniului C-terminal al APP. Analiza micilor CTD de 11,5 kDa este facilitată de electroforeză care implică un gel cu procentaj puternic de acrilamid şi de tricină tampon clasică.

Cantitatea de CTD este pusă în evidenţă destul de uşor prin una sau alta din aceste metode. Wolozin B.L. (1993) a descoperit că în anumite linii celulare inhibarea degradării CTD cu ajutorul unui tratament cu inhibitori lizozomali (clorochina) conduce la creşterea puternică a cantităţii de CTD deletat prin imunoa-

glutinare şi uşurează astfel studiile făcute asupra domeniului APP. Prin utilizarea acestor metode s-a constatat că CTD aparţine unei colecţii de peptide mergând de la 11,5 la 19 kDa (Wolozin B.L., 1993; Golde T.E. şi colab., 1993). Cei mai importanţi CTD sunt potenţial amiloidogeni deoarece întăresc suficient secvenţele β – amiloide pentru a genera β – amiloidul „full-lenght" cu condiţia ca toate etapele normale de tratament să fie respectate. În consecinţă clivajul imperfect al APP este generator de CTD cu potenţial amiloidogen inclusiv la subiecţii normali care nu suferă de BA. Datorită faptului că APP intact închide totalitatea domeniului βA4, internalizarea APP poate contribui la amiloidogeneză într-o manieră similară celei a CTD amiloidogenic. Importanţa clivajului produs de către secretază, în raport cu internalizarea, variază după liniile celulare. Diferenţe similare sunt detectate şi în analiza CTD. Mecanismele variaţiei celulare specifice a APP pot deriva din mai multe căi posibile. Oricum şi fosforilarea reglează secreţia APP (Caporaso G.L. şi colab., 1992).

APP conţine două mari secvenţe de fosforilare iar proteinkinaza-C reglează secreţia APP. Prin urmare, diferenţele de fosforilare ale APP pot fi date de expresia celulară specifică a izoenzimelor, în particular proteinkinaza-C, care pot altera maturarea APP. Un rol important pare a fi jucat şi de modificările posttraducţionale ale APP.

Analizele de imunoaglutinare efectuate în domeniul βA4 au permis detectarea unor diferenţe enorme de imunoreactivitate dependente de liniile celulare (Wolozin B.L., 1993). Diferenţele de glucosilare pot antrena diferenţe la nivelul circulaţiei proteinei APP şi astfel contribuie la maturarea celulară specifică. Oricare ar fi mecanismele, procesul de diferenţiere a APP după liniile celulare contribuie net la dezvoltarea maladiei Alzheimer la nivelul sistemului nervos central.

Studiile evocate întăresc ideea unui mecanism unificat al BA, în care cascada de evenimente patologice duce la afectarea directă a APP, iar importanţa alterării APP diferă mult după diversele forme de BA.

În formele de BA în care sunt implicate mutaţiile APP, se alterează direct maturarea APP. În formele familiale de BA, gena afectată poate fabrica o substanţă esenţială pentru maturarea APP,

ca de exemplu proteinele de stres (*heat shock proteins*, HSP). În formele sporadice ale maladiei, studiile asupra neuroblaştilor olfactivi sugerează existenţa unei reglări posttraducţionale anormale a APP, iar această disfuncţie se poate reflecta asupra maturării anormale a APP. Astfel, maturarea anormală a APP pare a constitui un fenomen general în BA, putându-se situa în centrul fiziopatologiei acestei afecţiuni ireversibile (Wolozin B.L., 1993).

Modul în care proteina β – amiloidă se formează din precursorii APP pentru a se depune în plăcile senile este o problemă relativ elucidată.

Primele lucrări de biologie moleculară au arătat că la nivelul membranei, proteoliza APP se petrece în interiorul segmentului constituid β – amiloidul propriu-zis. S-a arătat apoi că enzima care realizează această activitate (între acidul aminat 12 şi 13 al amiloidului) este o protează legată de membrană, puţin sensibilă la secvenţele proteinei ţintă.

Cercetările ulterioare au dovedit că există şi o cale celulară normală de formare a β – amiloidului prin intermediul lizozomilor. În acest sens, Golde T.E. şi colab. (1992) şi Estus S. şi colab. (1992) confirmă rolul probabil al sistemului lizozomal. Cu ajutorul anticorpilor dirijaţi împotriva APP, autorii de mai sus au constatat că acesta este reintegrat în celule. APP-ul matur a fost regăsit în lizozomii purificaţi împreună cu produşii rezultaţi din proteoliză care conţin segmente β – amiloide ce corespund peptidelor amiloidogene deja puse în evidenţă în creier: cele 22K şi cele cuprinse între 11 şi 15K (Estus S. şi colab., 1992; Tamaoka A. şi colab., 1992). Aceste fapte confirmă existenţa unei a doua căi de maturare a APP susceptibilă a produce β – amiloid şi de a juca un rol important în BA.

În ultimul timp Choi-Miura N.H. şi colab. (1992) au pus în evidenţă în LCR al pacienţilor cu BA o cantitate crescută de proteină modulatoare a complexului de atac membranar (SMAC, SC5b-9) din complementul uman, numită proteina SP-40, 40. Alte experienţe au arătat că depozitele de proteină β – amiloidă din creierul bolnavilor cu BA sunt marcate de către un anticorp monoclonal antiproteină S. Pentru aceşti autori observaţia sugerează că proteina – amiloidă conţine SP-40, 40 care după toate probabilităţile este fabricată de astrocite. Acest fapt întăreşte ipoteza originii gliale a amiloidului.

3.3.2. ROLUL PROTEOGLICANILOR ÎN FIZIOPATOLOGIA BA

Proteoglicanii (PG) sunt macromolecule ubicuitare constituite din lanţuri glicanice numite glicosaminoglicani (GAG) legate în manieră covalentă de un ax proteic. Partea glicanică O-sau N-sulfatată conferă moleculei un caracter anionic. Greutatea lor moleculară se eşalonează între 25 şi 2000 kDa. Aspectul lor structural glicanic de bază oferă un mijloc simplu de a-i clasifica. După unitatea dizaharidică putem distinge trei tipuri de PG (Buée L., 1993):

1) acidul hexuronic-galactosaminic;
2) acidul hexuronic-glucosaminic;
3) galactoza-galactozaminică.

În timp ce tipul 3 nu regrupează decât keratan sulfatul, tipul 1 se subdivide în condroitin sulfat şi dermatan sulfat, iar tipul 2 în heparan sulfat şi heparină. Totuşi, această clasificare nu ţine cont de microheterogenitatea lanţurilor GAG.

O altă problemă se pune în legătură cu existenţa PG hibrizi formaţi din două tipuri de lanţuri glicanice. În sfârşit, în această diversitate glicanică există şi o heterogenitate a axelor proteice.

Rolul PG,divers prin morfologia lor,este acela de a menţine structura cartilajelor articulare, activitatea anticoagulantă, reglarea adeziunii celulare etc.

La nivelul sistemului nervos central există diferite forme de PG, dar cel mai frecvent întâlnim heparan sulfatul şi condroitin/dermatan sulfatul. Oricum, prezenţa PG a fost demonstrată la nivelul neuronilor şi celulelor gliale. Ei sunt implicaţi într-un ansamblu de procese fiziologice fundamentale ale SNC, jucând un rol important în dezvoltarea acestuia, în creşterea neuritică şi în adeziunea celulară cu ajutorul factorului de adeziune celulară (N-CAM) (Buée L., 1993). De asemenea, PG pot servi la protecţia factorilor de creştere, la protejarea împotriva proteolizei factorului de creştere fibroblastic (Fibroblastic Growth Factor), la modularea activităţii acestora şi la inhibarea proteazelor.

Uneori, GAG şi ultimele axe proteice par a fi implicate în aceste fenomene. În sfârşit, PG iau parte la constituirea membranei bazale a vaselor, jucând un rol fundamental şi în funcţia de filtrare a barierei hematoencefalice.

Amiloidul este un termen generic care desemnează un ansamblu proteic sub formă de foiţe β – plisate cu proprietăţi fizico-chimice particulare (insolubilitate, difracţia β la raze X, coloraţia selectivă cu tioflavina şi roşu de Congo). S-a sugerat şi implicarea cofactorilor în favoarea acumulării constituenţilor sub formă de depozite amiloide. Printre cei mai citaţi se distinge factorul de întărire amiloidă (*amyloid enchancing factor* – AEF), componenta amiloidă P şi proteoglicanii. În aceste afirmaţii se confruntă două teorii. Prima tinde să considere depozitele amiloide ca o enormă „ladă de gunoi" în care există o aglomerare de PG şi alţi constituenţi. A doua susţine că fiecare constituent poate fi implicat în cascada de evenimente care duce la demenţă. Buée L. (1993) arată că PG joacă un rol important în formarea depozitelor amiloide.

Şi alţi autori au demonstrat că toate plăcile senile conţin heparansulfat proteoglican (HSPG). Acumularea PG în depozitele amiloide din BA este probabil un fenomen precoce. El poate avea o codepunere cu peptida amiloidă A4, constituent de bază al filamentelor amiloide. Aceasta se bazează pe faptul că depozitele preamiloide sunt marcate de un anticorp dirijat împotriva HSPG, iar în trisomia 21, plăcile primitive conţin HS. Probabil că în depozitele amiloide există nu numai un singur PG, ci mai mulţi. S-a afirmat apoi că PG pot fi secretaţi, iar metabolismul lor ar fi legat de cel a APP. Astfel, un inhibitor de cuplaj al lanţurilor GAG la axul proteic al PG duce la creşterea fragmentelor nonamiloidogenice C-terminale de APP din lizozomi. Metabolismul APP poate fi deci reglat de PG. O altă ipoteză consideră că APP este un PG. Alţi cercetători sugerează că APP este un HSPG, în timp ce unii l-au identificat ca pe un PG condroitin sulfat. Până în prezent nici un element nu permite a concluziona cu certitudine că APP poate exista sub formă de PG. Dacă PG matricei extracelulare sunt prezenţi în depozitele amiloide, trebuie notat că şi în ceilalţi constituenţi ai membranei bazale a vaselor şi ai moleculelor de adeziune celulară sunt regăsiţi, asemeni colagenului IV, trombospondinei, lamininei şi fibronectinei. Aceste rezultate lasă a presupune că moleculele matricei extracelulare sunt implicate în procesele amiloidogenezei.

Puternica afinitate observată între PG şi APP precum şi interacţiunile specifice între peptidele amiloide şi PG pledează în

favoarea acestei ipoteze. Astfel, regiunea N-terminală a peptidei amiloide posedă o puternică afinitate pentru un HSPG de origine neuronală (Buée L., 1993). Această interacțiune se face în același timp și prin ocolirea GAG și a axului proteic. Rezultate similare au fost obținute și cu proteoglicanul heparan sulfat de origine vasculară, purificat de celulele endoteliale.

Ultimele date din literatură arată că peptida amiloidă poate exista în stare solubilă în mediul extracelular. Mai mult, dubla mutație pe gena APP, observată la anumite familii suedeze, a determinat creșterea peptidei amiloide sub formă solubilă în mediul extracelular. Prezența βA4 în mediul extracelular și afinitatea sa *in vitro* pentru PG joacă un rol fundamental în procesele amiloidogenezei. În mediul extracelular, peptidele amiloide solubile în exces precipită la nivelul PG datorită puternicei lor afinități pentru aceste molecule. Peptidele amiloide legate de PG sunt protejate de proteoliză, fapt care favorizează acumularea lor în matricea extracelulară. Prin urmare, aceste proteine amiloide complexe – proteoglicanii – formează leagănul plăcilor senile în care se depun alți constituenți care posedă afinități fie pentru PG (de exemplu apolipoproteinele, proteinele complementului, fibronectina, laminina sau trombospondina), fie pentru peptidele amiloide (de exemplu α1 – antichimotripsina, integrinele sau alți PG – Buée L., 1994).

Pentru formele sporadice, modificarea structurii PG poate influența amiloidogeneza. Astfel, în timpul reacțiilor inflamatorii observate în BA apare o creștere a concentrației unor citokine. Se știe că IL-1 (interleukina-1), TNF (Tumor Necrosing Factor – α), IL-6 (interleukina-6) și factorul de creștere (bFGF, NGF) modifică sulfatarea lanțurilor GAG. Aceste modificări de sulfatare favorizează formarea complexelor peptido-amiloido-proteoglicanice, mărind astfel afinitatea peptidelor amiloide pentru lanțurile GAG.

Asocierea PG cu amiloidozele, în particular la BA, ne permite a conchide că prezența PG în plăcile senile este rezultatul hazardului. Probabil că între metabolismul APP și cel al PG există o legătură intimă. După ultimele date din literatură, PG reprezintă un element indispensabil proceselor de amiloidogeneză, deoarece creează un mediu favorabil acumulării peptidelor amiloide și permit agregarea altor molecule ale matricei extracelulare în sânul depozitelor amiloide.

3.4. IPOTEZE ETIOLOGICE

Expresia patologică a maladiei Alzheimer se caracterizează printr-o creştere marcantă a modificărilor legate de vârstă, comparativ cu ceea ce se constată în creierul indivizilor normali de aceeaşi etate. Această boală nu constituie o accelerare a procesului de îmbătrânire, ci reprezintă o entitate patologică specifică. Totuşi, nu poate fi exclusă posibilitatea ca îmbătrânirea normală şi această maladie degenerativă a sistemului nervos să aibă la bază un numitor comun, exprimat prin alterarea anumitor căi. Oricum, abilitatea sistemelor de protecţie depinde de anumiţi factori neurotrofici (Appel S.H. şi colab., 1985). În producerea acestor dereglări pot interveni factori etiologici diferiţi (toxici, virotici, imunologici) care acţionează fie asupra determinanţilor neurotrofici specifici, fie asupra receptorilor lor.

Se ştie că procesul de îmbătrânire normală este legat de depleţia factorului neurotrofic specific, depopulare neuronală şi alterarea morfologiei neuronale cât şi de perturbarea neurotransmiţătorilor. În maladia Alzheimer aceste procese ar căpăta o dezvoltare accentuată datorită unui factor patogenic specific de tipul atacului imun.

Până în prezent cauza diminuării progresive a neuronilor cerebrali, apariţia plăcilor senile, degenerescenţei neurofibrilare şi granulovacuolare, a corpilor lui Hirano cât şi a pierderii neurotransmiţătorilor este necunoscută.

După concepţia lui Appel S. H. şi colab. (1985) îmbătrânirea normală, maladia Alzheimer şi parkinsonismul au drept cauză pierderea posibilităţii de elaborare a hormonilor neurotrofici şi a depozitării acestora la nivelul sinapselor neuronilor afectaţi. Acest proces ar duce la apariţia unui efect retrograd specific, de tip distructiv.

Hormonii neurotrofici au importanţă vitală pentru supravieţuirea neuronilor, iar absenţa sau depleţia lor anulează acţiunea retrogradă asupra receptorilor presinaptici, ceea ce conduce la accentuarea gradată a pierderilor neuronale.

Prin 1976 se spunea că leziunile din cadrul BA s-ar datora deficitului de ACh; ulterior s-a demonstrat că tulburarea troficităţii retrograde are la bază afectarea mai multor neurotransmiţători în

care pot fi incluse sistemele DA, NA, 5-HT și ACh. Tentativele făcute până în prezent de a remedia aceste deficite, așa cum s-a procedat în maladia Parkinson, au eșuat. Un pas înainte l-au înregistrat histopatologii, care prin studierea plăcilor senile au constatat că acestea sunt constituite din detritusuri celulare.

Degenerarea progresivă a nucleilor de la baza creierului, ale căror proiecții se extind asupra sistemului limbic și asupra cortexului cerebral asociativ, duce la atingerea generalizată a funcțiilor cognitive (memoriei, orientării, limbajului, intelectului, comportamentului), a sensibilității și senzorialității și transformă bolnavul într-un dependent față de persoanele din jur, care vor fi obligate să-l asiste la toate actele vieții curente. Prin urmare, diminuarea neurotransmițătorilor și pierderea gradată a neuronilor reprezintă fenomene care acompaniază într-o anumită măsură și îmbătrânirea normală.

Heterogenitatea în care maladia Alzheimer este întâlnită depinde de individualitatea fiecărui caz, de dificultățile de identificare a bolii, precum și de perioada evolutivă în care este diagnosticată. Astfel, pe baza semnelor, simptomelor și evoluției clinice a demenței de tip Alzheimer, Mayeux și colab. (1985) împart pacienții cu o astfel de maladie în patru subgrupe: 1) cu severe incapacități funcționale, deteriorări intelectuale, și cu frecvente simptome psihotice și extrapiramidale; 2) subiecți tineri care prezintă declin intelectual sever, mutism și mioclonii; 3) bolnavi cu evoluție benignă sau stagnantă; 4) pacienți cu evoluție tipică.

Degradarea progresivă a intelectului și declinul funcțional constituie trăsăturile caracteristice ale acestor bolnavi. Nici una din aceste subgrupe nu a fost identificată pe bază de vârstă, debut sau alte variabile. Se pare că nu există diferențe calitative absolute între subgrupele amintite, ci numai stadii diferite de evoluție ale aceleiași boli.

Cercetările cu privire la demență în general și la BA în special reprezintă un teren extrem de fertil și de captivant în care, prin aplicarea tehnologiilor moderne și prin investigare multidisciplinară (biochimică, imunologică, virusologică, electronomicroscopică etc.), apar permanent noi informații. Munca de cercetare din acest domeniu poate deveni fructuoasă numai prin colaborare interdisciplinară.

3.4.1. FACTORI DE RISC

Boala Alzheimer a fost identificată la toate rasele și în toate zonele geografice. Se apreciază că incidența ei atinge 20% din populația de peste 80 de ani.

Factorii de risc principali cu care se corelează incidența bolii sunt: sexul feminin, antecedentele de boală tiroidiană, trisomia 21, vârsta mamei la nașterea copilului care va dezvolta în timp boala și traumatismele cranio-cerebrale. Pentru debutul tardiv al BA, factorii de risc cei mai importanți sunt: abuzul de alcool, ocupații profesionale care implică manualitatea și istoricul familial de demență. Nu au fost posibile corelații cu vârsta înaintată a părinților viitorului bolnav, anotimpul nașterii candidatului la BA, traumatismele cranio-cerebrale sau istoricul familial de boală Parkinson (Fratiglioni L. și colab., 1993).

3.4.2. IPOTEZA AUTOIMUNĂ

Pierderea sinapselor, dispariția locurilor de legare a neurotransmițătorilor și neuronilor reprezintă modificări evidente observate la bătrâni. Acestea duc la declinul capacității de adaptare comportamentală și la apariția neuropsihopatologiei persoanelor în vârstă. Mecanismele etiologice implicate în producerea modificărilor degenerative din SNC rămân încă speculative, iar lămurirea lor este absolut necesară pentru prevenirea și tratarea acestor stări. Există suficiente date experimentale care demonstrează că declinul funcționării sistemului imun legat de îmbătrânire duce la formarea anticorpilor capabili de a interacționa cu diferite componente ale SNC. În acest sens Nandy K. (1978), care a efectuat cercetări pe șoareci în vârstă, a constatat că îmbătrânirea se asociază cu creșterea numărului anticorpilor inclusiv cerebrali. Grupul său de cercetători a arătat că legăturile dintre imunoglobuline și neuroni cresc ca prevalență și titru o dată cu înaintarea în vârstă a animalelor.

Leziunile neuronale experimentale nu duc la producerea acestor imunoglobuline. Dacă imunoglobulina este administrată intravenos produce o reacție de legare numai în cazul în care BHE este lezată. (BHE normală are un rol protector). Nandy K. (1978) a constatat prezența anticorpilor antițesut cerebral atât în serul subiecților normali, cât și în cel al pacienților cu maladie Alzheimer.

Nivelul anticorpilor antițesut cerebral la pacienții demenți este semnificativ mai mare decât la subiecții sănătoși de aceeași vârstă de control. Aceasta este o caracteristică importantă deoarece în formarea materialului amiloid din plăcile senile ar putea fi implicat sistemul imun. Astfel, Nandy K. (1977 și 1981), Chaffee și colab. (1978) și Lal H. și colab. (1985) susțin că în etiologia deteriorărilor cognitive legate de senescența și demența senilă sunt implicate și reacțiile autoimune din SNC.

Bazați pe microscopia imunoelectronică și pe alte date, Ishii T., Haga S. (1976) și Glenner G.G. (1978) arată că fibrilele de amiloid și plăcile senile de la pacienții cu demență sunt derivate imunoglobulinice.

Nivelul crescut de imunoglobulină serică se asociază cu incidența demenței senile și corelează adesea cu gradul afectării cognitive și cu densitatea plăcilor senile ale indivizilor demenți (Eisdorfer C. și colab., 1978). Aceste fapte au dus la speculația conform căreia infecția virală sau/și mecanismul autoimun sunt implicate în depozitarea amiloidului la nivelul creierului senil.

Delespesse și colab. (1980) și Higmans și colab. (1984) au demonstrat și ei că o dată cu înaintarea în vârstă crește numărul autoanticorpilor umorali și frecvența deteriorărilor heterocronice ale unor funcții imune. În plus, cu vârsta crește și tendința serului uman de a se lega de țesutul neural (Nandy K., 1981).

Proprietatea serului de a stabili legături cu neuronii la persoanele vârstnice reflectă prezența specifică și/sau încrucișată a reacției anticorpilor antineurali pe care cercetătorii i-au denumit anticorpi cerebrali reactivi (*brain-reactive antibodies* – BRA).

S-a semnalat și existența unei corelații directe între nivelurile înalte de anticorpi cerebrali reactivi din serul persoanelor vârstnice și incidența demenței. În cazul maladiei Alzheimer, Nandy K. (1978) a raportat o creștere mai mare a anticorpilor cerebrali reactivi în ser în comparație cu cea de la indivizii de aceeași vârstă, dar sănătoși. Prin urmare, prezența anticorpilor cerebrali reactivi umorali la persoanele cu senescență, precum și la cei cu disfuncții comportamentale constituie un suport pentru ipoteza autoimună a degenerescenței SNC legată de îmbătrânire.

S-a demonstrat că unele mecanisme legate de senescență facilitează depozitarea la nivelul SNC a anticorpilor cerebrali

reactivi în cantitate suficientă, iar altele permit afectarea funcţiilor neurologice la nivelul componentelor SNC legate de funcţiile cognitive (Lal H. şi colab., 1985). Ulterior, s-a raportat faptul că imunoglobulinele şi complementul sunt localizate în plăcile senile (Ishii T. şi Haga S., 1984) şi că IgG poate fi precursorul proteinei amiloide (Pardridge W. M. şi colab., 1987).

Miyakawa T. şi colab. (1986) au observat cu ajutorul microscopului optic şi electronic că fibrilele amiloide sunt răspândite de la peretele vaselor sanguine până în parenchimul cerebral. Aceste date nu combat ideea conform căreia autoanticorpii împotriva proteinelor acide fibrilare gliale (PAFG) joacă un rol important în patogenia plăcilor senile.

Oricum, BHE poate fi lezată de autoanticorpi, deoarece micile vase ale creierului sunt înconjurate de procese astrocitare. Wisniewski H.M. şi colab. (1982), Glenner G.G. (1985), Vinters V.M. (1986) au sugerat şi ei că BHE poate fi lezată în cazul demenţei de tip Alzheimer.

Tanaka J. şi colab. (1988) afirmă că autoanticorpii anti PAFG ar putea avea influenţă asupra patogeniei maladiei Alzheimer, dar explicaţia nivelurilor crescute ale acestora rămâne necunoscută.

Se ştie că sistemul autoimun este activat cu vârsta, dar Tanaka J. şi colab. (1988) au constatat că nivelul anticorpilor împotriva PAFG rămâne acelaşi, indiferent de vârstă şi sex.

Anticorpi antinucleari şi antimicrosomali au fost găsiţi în mod normal la toţi bolnavii cu maladie Alzheimer. Un pacient cu lupus eritematos şi demenţă nu a prezentat niveluri crescute de IgG anti PAFG (Tanaka J. şi colab., 1988). Este încă dificil de explicat relaţia anticorpi antiproteină acidă fibrilară şi BA numai prin mecanismul autoimun. De asemenea este posibil ca substanţele endogene imunoreactive de tipul proteinei acide fibrilare gliale să fie recunoscute de sistemul imun normal (Tanaka J. şi colab., 1988). De fapt, se crede că marea cantitate de proteine cu greutate moleculară de 50 000 – observată în fracţiunea nucleară a ţesutului din cortexul temporal al pacienţilor cu maladie Alzheimer – ar reprezenta proteina acidă fibrilară glială (Panter S.S. şi colab., 1985).

Crols R. şi colab. (1986) şi Noppe M. şi colab. (1986) au raportat niveluri înalte de PAFG în LCR al pacienţilor cu demenţă şi cu alte maladii ale SNC. În plus, la un nivel crescut de PAFG orice

mecanism care facilitează sensibilitatea sistemului imun, inclusiv ruperea BHE, modificarea distribuţiei şi solubilităţii PAFG, creşte procentajul de IgG anti-PAFG. În final inducerea anticorpilor anti-PAFG este cauzată de invazia antigenilor exogeni cu imunogenitate ca a PAFG.

Fujinami R.S. şi colab. (1985) au raportat că fosfoproteina virusului rubeolei şi o proteină a virusului herpes simplex de tip I reacţionează încrucişat cu un filament intermediar, probabil vimentina.

Fillit H. şi colab. (1984) au investigat şi posibilitatea specificităţii anticorpilor anticerebrali pentru sistemul colinergic. Prin utilizarea tehnicii de imunoinhibiţie a enzimei s-a arătat că serul pacienţilor inhibă activitatea ChAT cu 30% mai mult decât la serul de control.

Producţia imunoglobulinei oligoclonale într-un număr de boli a SNC a stimulat cercetările în direcţia găsirii unor benzi similare şi în LCR-ul pacienţilor cu demenţe Alzheimer sau de alt tip. Cercetătorii nu au putut confirma acest fapt, iar diagnosticul de maladie Alzheimer a rămas în continuare dificil de stabilit. Ulterior, interesul a fost focalizat asupra utilizării anticorpilor monoclonali pentru variate componente ale ţesutului cerebral.

Wolozin B.L. şi colab. (1986) au preparat un anticorp monoclonal împotriva unui homogenat de ţesut cerebral provenit de la pacienţi cu BA. În acest mod autorii au obţinut recunoaşterea unui antigen prezent în concentraţie mult mai mare decât la normali în anumite regiuni din creierul pacienţilor cu BA. Antigenul s-a dovedit a fi o proteină prezentă în neuronii implicaţi în formarea plăcilor neuritice şi a degenerescenţelor neurofibrilare din creierul celor cu BA.

Studiile adiţionale cu privire la antigenii anormali ar putea contribui mai mult decât cercetarea anticorpilor produşi intrinsec la cunoaşterea maladiei Alzheimer. Prin urmare, ipoteza autoimună vizează creşterea frecvenţei autoanticorpilor cerebrali. Nu se cunoaşte cu exactitate dacă aceşti autoanticorpi apar anterior sau sunt un efect tardiv al BA. S-a constatat că în creierul acestor bolnavi există o proteină A-68 (proteina TAU hiperfosforilată) recunoscută de anticorpii specifici Alz–50. Aceşti anticorpi marchează populaţiile neuronale vulnerabile la boală, anterior apariţiei degenerescenţei neurofibrilare.

3.4.3. IPOTEZA INFECȚIOASĂ

Nu există nici o dovadă care să demonstreze că BA este transmisibilă. Totuși, agenții transmisibili neconvenționali și virușii convenționali pot furniza sisteme-model pentru studierea patogeniei BA și a altor maladii degenerative.

Primele studii care au investigat relația potențială dintre demență și agenții infecțioși s-au axat asupra relevării acestora în ser cu ajutorul anticorpilor virali. Rezultatele au fost dezamăgitoare, deoarece datele obținute nu au permis nici o concluzie fermă. Totuși, cu ajutorul tehnicilor moderne de biologie moleculară s-au efectuat unele cercetări cu privire la prezența materialului genetic viral la nivelul neuronilor țesutului cerebral obținut de la bolnavii cu BA. Astfel, Sequiera L.M. și colab. (1979) au raportat prezența unor secvențe din acidul nucleic al herpesului simplex în creierul a trei din patru pacienți vârstnici decedați din cauza unor boli psihiatrice cronice.

Prin metoda hibridizării, Taylor G.R. și colab. (1984) au făcut investigații atente pentru relevarea ADN-ului viral în diferite regiuni ale creierului, dar nu au putut detecta nici o infecție cu herpes simplex.

Haase A.T. și colab. (1986) au analizat rolul ipotetic al virusului herpesului simplex în BA, precum și posibilitatea detectării genelor din țesutul cerebral aflate în raport cu o anumită stare patologică.

Ball M.J. (1982) a avansat ipoteza reactivării virusului herpesului simplex în anumite regiuni cerebrale critice (exemplu sistemul limbic) care în cazul BA duce la afectarea memoriei. Această ipoteză se bazează pe următoarele observații:

1) cantitatea mare de virus herpes simplex din ganglionul trigeminal poate determina în caz de reactivare o reacție inflamatorie;

2) posibilitatea răspândirii virusului herpesului simplex, pe cale anatomică, de la ganglionul trigeminal la lobul temporal și structurile sistemului limbic care sunt cele mai afectate în cadrul BA;

3) documentarea răspândirii centripete și localizarea infecției latente în creierul animalelor infectate cu virusul herpes simplex (Stroop W.G. și colab., 1984);

4) detectarea ADN-ului virusului herpesului simplex în creierul uman (Fraser N.W. și colab., 1981).

Cea mai veridică dovadă în sprijinul ipotezei virotice o reprezintă prezența genomului virusului herpesului simplex la nivelul formațiunilor anatomice afectate de BA. Din aceste date Haase A.T. și colab. (1986) au tras concluzia că BA și alte afecțiuni degenerative și infecțioase ale SNC au la bază disrupția unei gene. Identificarea acestor gene a căror expresie accentuează sau diminuează condițiile patologice amintite va duce la găsirea unor metode adecvate de prevenire, diagnosticare și tratare a maladiei Alzheimer și a altor boli degenerative.

Virusul JC (inițialele bolnavului la care el a fost identificat pentru prima dată), care aparține varietății poliomavirus, infectează oligodendrocitele și astrocitele cerebrale, provocând leucoencefalite multifocale progresive, demielinizante. Această infecție virală poate avea legături cu unele afecțiuni cerebrale latente, constituind uneori unul din factorii etiologici posibili ai maladiei Alzheimer. Un studiu recent a sugerat că virusul JC este fără îndoială prezent în creierul anumitor subiecți vârstnici. Heinonen O. și colab. (1992) au utilizat tehnici de hibridare *in situ*, cu sonde genetice specifice pentru virusul JC, în scopul examinării secțiunilor cerebrale prelevate de la 7 pacienți cu maladie Alzheimer și de la 6 subiecți martori de vârstă echivalentă.

Virusul JC nu a fost pus în evidență la nici una din aceste persoane. Oricum, autorii insistă asupra faptului că metoda lor de hibridare a făcut să apară invariabil structuri mari, foarte sensibile la corpii amilacei, care reacționau de manieră nespecifică la diferite sonde. Artefactele nu au nici o legătură cu virusul JC dar fără îndoială ele au dus în eroare experimentatorii anteriori.

Maladia Alzheimer și maladiile cu prioni (Creutzfeldt Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker) sunt caracterizate prin depozite amiloide. Corelația între aceste depozite și maladiile corespunzătoare este semnificativă, fapt care a determinat pe cei mai mulți autori să susțină că patologia observată este indusă de aceste depozite. După cercetările lui Bueler H. și colab. (1992), efectuate pe șoareci transgenici, se poate afirma că prionii sunt implicați în mecanismul maladiei, dar în cazul BA faptele sunt mai puțin clare, la ora actuală neexistând o relație directă de la cauză la efect. Oricum, explicarea mecanismelor de formare a plăcilor senile implică concepții noi asupra maladiilor degenerative ale creierului.

Etiologia infecţioasă îşi are originea în existenţa demonstrată a demenţelor transmisibile la om (boala Creutzfeldt-Jakob). Dar, între proteina prionică din boala Creutzfeldt-Jacob şi proteina beta-amiloidă din plăcile senile şi degenerescenţa neurofibrilară sunt diferenţe.

Se acceptă ideea că demenţele prionice şi cele spongiforme sunt similare, ţinând seama de faptul că prionii nu sunt o formă habituală a tipurilor sporadice sau familiale a bolilor neurologice în afară de cele ce aparţin unui grup bine definit, de encefalopatii spongiforme transmisibile (Brown şi colab., 1993). Termenul de demenţă prionică a fost propus în locul celei de encefalopatie spongiformă pentru a se specifica existenţa unor forme atipice de amiloidoză cerebrală.

3.4.4. IPOTEZA GENETICĂ

Tanzi R.E. şi colab. (1987), St. George-Hyslop şi colab. (1987), Goldgaber D. şi colab. (1987), Delabar J.M. şi colab. (1987), Kang J. şi colab. (1987) au demonstrat că proteinele amiloide asociate demenţei senile de tip Alzheimer sunt encodate de o genă a cromozomului uman 21.

Unele boli neurologice transmisibile (Kuru şi Creutzfeldt-Jakob) şi altele netransmisibile (maladia Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică) sunt caracterizate prin prezenţa neurofilamentelor neregulate observate la nivelul ţesutului cerebral prelevat autopsic. S-a constatat că aceste neurofibrile degenerate întâlnite în diferite maladii neurologice conţin o anumită varietate de proteină amiloidă. Acest fapt a sugerat că supraproducţia proteinelor amiloidice descinde din activarea unor gene prezente în mod normal la om (Eldin G.J., 1988).

Demenţa netransmisibilă de tip Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică şi maladiile transmisibile se caracterizează prin supraproducţia proteinei amiloide şi prin prezenţa plăcilor amiloide (Harrington M.G. şi colab., 1986). Activarea genei sau genelor amiloide din aceste boli poate fi determinată de alterarea genei reglatoare de amiloid prin mecanisme interne (mutaţii somatice, amplificări ale genei, activări ale unor pseudogene) sau prin hormoni peptide care nu se transmit uşor. Mulţi neurohormoni

sau peptide hormonale sunt destul de stabili iar unii dintre ei traversează BHE (exemplu somatostatina).

Eldin G.J. (1988) sugerează existenţa unei clase de hormoni peptidici care induc producţia de amiloid şi că în anumite condiţii aceştia realizează o sinteză proteică amiloidă excesivă în ţesutul cerebral, iar Anderson B. (1986) susţine ipoteza deficienţei de alfa-melanotropina în apariţia maladiei Alzheimer.

În principiu este suficientă numai o singură moleculă de hormon peptidic care induce amiloid, legată de un receptor celular pentru a iniţia supraproducţia de proteină amiloidă la nivelul unui singur neuron. Este posibil ca clivajul proteinei amiloide însăşi să producă un hormon peptidic de inducere a amiloidului, care ulterior activează genele altor neuroni, ducând în ultimă instanţă la formarea plăcilor de amiloid, la instalarea bolii neurologice şi la deces (Eldin, 1988). Prin urmare, autorul susţine că maladia Alzheimer, dar şi alte demenţe sunt induse de producţia endogenă a hormonilor peptidici care activează în mod progresiv genele responsabile de sinteza proteinelor amiloide asociată acelor maladii. Studierea aşezării genelor a arătat că gena pentru proteina care formează miezul amiloid al plăcii este conţinută în cromozomul 21. S-a constatat că acesta este şi locul pentru gena responsabilă de producere a maladiei Alzheimer, fapt relevat la patru familii cu această boală (St. George-Hyslop şi colab., 1987; Tanzi R.E. şi colab., 1987). Totuşi din studiile lui Broeckhoven C.V. şi colab. (1987) şi Tanzi R.E. şi colab. (1987) reiese că afectarea genei proteice amiloide nu reprezintă deficitul primar care duce la apariţia maladiei Alzheimer.

Tanzi (1993) a efectuat o punere la punct a tuturor datelor legate de genetica maladiei Alzheimer şi a relevat rolul cromozomului 21, al cromozomului 14 (la nivelul căruia genele candidate sunt C-fos şi o genă proteică de stres numită Hsp A2), precum şi al cromozomului 19.

Alţi cercetători au insistat asupra mutaţiilor situate pe gena APP-ului şi rolului său în geneza maladiei confirmând ca şi Tanzi (1993) heterogenitatea bolii. Conform ipotezei genetice, formele familiale de boală ar avea un debut precoce faţă de cele sporadice. Cercetările recente acordă o importanţă deosebită studiului ADN din celulele sanguine. Aceasta permite stabilirea de corelaţii între

unii markeri cunoscuţi ai bolii, un anumit tip de cromozom şi o genă care este incriminată în declanşarea bolii. Aşa s-a stabilit legătura între boala Alzheimer forma familială şi cromozomul 21. Gena responsabilă este situată pe braţul lung al acestuia dar este distinctă de gena proteinei amiloide care se găseşte tot pe braţul lung al aceluiaşi cromozon. La formele sporadice de boală Alzheimer cu debut tardiv nu s-a confirmat relaţia cu cromozomul 21, ceea ce sugerează că există o heterogenitate genetică în boala Alzheimer, în sensul că numai anumite gene pot participa la dezvoltarea diferitelor forme familiale de boală.

O atenţie specială s-a acordat relaţiei boală Alzheimer-trisomia 21. Bolnavii cu trisomia 21, la vârsta de 30 – 40 de ani, au leziuni cerebrale specifice bolii Alzheimer, iar acumulările de proteină β – amiloidă sunt mult mai precoce. De asemenea, deficienţele neurochimice sunt asemănătoare cu cele din boala Alzheimer. Se pare că leziunile cerebrale din trisomia 21 sunt consecinţa unei supraexpresii genetice a precursorului proteinic al amiloidului (ARNm care codează precursorul proteinic al amiloidului este în exces în trisomia 21). Aceste similitudini au creat teoria conform căreia trisomia 21 este o fenocopie a bolii Alzheimer. Dar toate observaţiile au concluzionat că aceşti factori trebuie analizaţi în ansamblu, ceea ce reprezintă ipoteza multifactorială a bolii Alzheimer. Este cunoscută capacitatea celulelor mamifere de a remedia modificările ADN consecutive expunerii acestor celule la diverşi agenţi exogeni sau endogeni. O remediere insuficientă sau eronată a ADN a fost incriminată în cauzele îmbătrânirii celulare şi este considerată un factor de risc pentru boala Alzheimer (Vijg J. şi colab., 1990). Acest defect corelează şi cu alte afecţiuni: xeroderma pigmentosum, sindromul cocainic sau nanismul progeroid, care au multiple similitudini cu bolile degenerative (Boerrigter M. şi colab., 1993).

3.4.5. IPOTEZA DEFECTELOR DE REPARARE A ADN

Capacitatea celulelor mamifere de a repara alterările ADN-ului, alterări apărute ca rezultat al expunerii continue a celulelor la diverşi agenţi endogeni şi exogeni, este de importanţă capitală pentru neutralizarea efectelor de lezare persistentă a ADN care ar duce la disfuncţionalitate celulară şi la imposibilitatea

supraviețuirii acestora. Repararea insuficientă sau eronată a ADN ar reprezenta una din cauzele principale ale îmbătrânirii celulare (Gensler și Bernstein J., 1981) și un important factor de risc în etiologia BA și a altor afecțiuni asociate vârstei (Boerrigter M.E. și Vijg J., 1993).

Liniile celulare ale pacienților cu BA sunt hipersensibile la efectele citolitice ale radiațiilor ionizante și la agenții alkilanți (Robbins J.H. și colab., 1983, 1985) dar nu și la efectele citolitice ale UV. Acest fapt sugerează că BA poate fi asociată defectelor mecanismelor de reparare a ADN implicate în estomparea leziunilor induse de radiațiile ionizante și de agenții alkilanți. De fapt Boerrigter și Vijg (1993) au descoperit indiciile unei reparări defectuoase la cazurile induse de agenții alkilanți ca N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidină (MNNG) sau de metil metansulfonat (MMS), în linia celulară a fibroblaștilor (Robinson S.H. și colab., 1987) și a limfoblaștilor (Jones S.K. și colab., 1989) aparținând pacienților cu BA. Aceste fenomene au fost atribuite unor defecte în capacitatea de a estompa leziunile specifice suferite de ADN-ul de la nivelul creierului (Robbins J.H. și colab., 1983, 1987).

Compararea importanței leziunilor ADN din țesutul neuronal al pacienților cu BA indică un nivel de două ori mai mare al ADN-ului lezat în cortexul acelor pacienți față de grupul martor (Mullaart E. și colab., 1990). Celulele prelevate de la pacienții cu BA prezintă numeroase anomalii determinate de aceste alterări ADN (Boerrigter M.E. și colab., 1992).

Jones S.K. și colab. (1989) au observat un defect de reparare a ADN-ului din șase linii celulare de limfocite prelevate de la pacienții cu forme familiale de BA, după tratarea *in vitro* cu MNNG sau cu MMS.

Principalul produs indus de MMS și de MNNG este N7-metil-guanina (N7-meG), care reprezintă 87% și respectiv 66% din metilarea totală a ADN-ului (Hemminki K., 1983).

Este perfect posibil ca repartiția defectuoasă a N7-meG să fie responsabilă de reducerea capacității de reparare a liniilor celulare limfoblastoide alzheimeriene, așa după cum arată măsurile de eluție alcalină. Cu toate că N7-meG nu corespunde prin el însuși unei leziuni agresive, acesta poate suferi o rearanjare de manieră a genera o formă de imidazol cu nucleu deschis. N7-meG cu nucleu deschis, sau formamidopiridina, blochează sinteza ADN *in vitro*

(Boiteux S. şi colab., 1983). Dacă el nu este reparat sunt numeroase şanse de a se constitui o leziune mortală pentru celulă. Aparent, marea sensibilitate a liniilor celulare fibroblastice şi limfoblastice alzheimeriene faţă de efectele citolitice ale agenţilor alkilanţi poate fi consecinţa unei proaste supresiuni a anumitor produşi fabricaţi de aceşti agenţi anti-ADN (Boerrigter M.E. şi Vijg J., 1993). Contrar celor observate în linia celulară limfoblastoidă, limfocitele din sângele periferic prelevat proaspăt de la pacienţii cu BA nu pare a prezenta o scădere sau o dispariţie a CSB (*cassures simplex brins*) indusă de MMS (Boerrigter şi Vijg, 1993).

Ţinând cont de observaţia conform căreia dispariţia CSB indusă de MMS depinde de starea proliferativă a populaţiei limfocitare (Boerrigter M.E. şi colab., 1991), nu este surprinzător că dispariţia treptată a CSB, observată anterior în linia celulară a limfoblaştilor alzheimerizaţi expuşi la MMS, se asociază cu incapacitatea celulelor bolnave de a stimula supresiunea din cauza defectelor ADN cauzate de MMS cu o capacitate proliferativă crescută.

Cantitatea medie de dispariţie a CSB din PBL după expunerea *in vitro* la etil-nitro-uree (ENU) apare semnificativ mai slabă la nivelul celulelor pacienţilor atinşi de BA familială. În acelaşi timp, capacitatea medie de reparare la pacienţii cu BA sporadică nu diferă semnificativ de cea observată în celulele sănătoase provenite de la subiecţii martori (Boerrigter M.E. şi colab., 1991). Expresia unui defect genetic în repararea ADN-ului poate fi modulată de factorii adiacenţi, ca, de exemplu, existenţa metaboliţilor intracelulari care contribuie la inducerea leziunilor ADN. În aceste condiţii presupunem că PBL de la pacienţii atinşi de BA posedă o carenţă de reparare a ADN similară cu cea a pacienţilor cu BA familială, carenţă care totuşi nu devine manifestă decât graţie inducţiei unor leziuni marcante şi adecvate ale ADN-ului. Interesant este faptul că aceleaşi defecte de supresiune a CSB induse de ENU au fost observate la 10 – 15% din subiecţii sănătoşi martori (Boerrigter M.E. şi colab., 1991). Deşi deocamdată nu se cunoaşte nici o enzimă implicată în supresiunea leziunilor induse de ENU şi care ar putea fi defectuoasă în BA familială, se poate imagina că defectul ar putea fi de aceeaşi natură cu cel observat la martorii tineri sănătoşi (Boerrigter M.E. şi Vijg J., 1991).

Totuşi, prin utilizarea 1–B–D–arabinofuranosylcitozin (inhibitor al reparării ADN) s-a ajuns la concluzia că diminuarea supre-

siuniii CSB indusă de ENU poate fi determinată de o activitate defectuoasă a glicozilazei ADN.

Boerrigter M.E. şi Vijg J. (1991) presupun că defecte de reparare a ADN pot exista şi în neuronii pacienţilor cu BA, defecte similare celor constatate pentru CSB indus de ENU în PBL. Aceste defecte pot antrena o acumulare de leziuni ADN care, la rândul lor, predispun la disfuncţii neuronale, moarte celulară, şi în ultimă instanţă la definitivarea fenotipului alzheimerian. Oricum, expresia unui astfel de defect depinde enorm de mediul specific tipului celular afectat.

Poate că procesele metabolice specifice, apărute în special la nivelul celulelor neuronale, contribuie la formarea leziunilor ADN, care nu pot fi corijate eficient de aceste celule. Reducerea procentajului şi fidelităţii de reparare ADN la nivelul celulelor nedivizibile, cum sunt neuronii, poate avea efecte negative asupra expresiei genelor importante pentru supravieţuirea funcţională neuronală (Boerrigter M.E. şi Vijg J., 1993). Formarea spontană de N7-metilguanină şi de N3-metiladenină N3-meA sub acţiunea SAM prezintă o importanţă mai mare la nivel neuronal decât în celulele periferice. Erdely E. şi colab. (1978) au demonstrat pe subiecţi normali că activitatea *in vivo* a SAM prezintă diferenţe statistic semnificative după regiunea cerebrală studiată.

Absenţa activităţii glicolazei din ADN, eficace pentru tratarea leziunilor de alkilare, poate antrena acumularea N3 -metiladeninei şi/sau a N7-metilguaninei în ADN-ul neuronilor, fapt care duce în final la degenerescenţă neuronală în creierul bolnavilor cu BA.

Cu toate că leziunile de alkilare a ADN-ului nu constituie un factor cauzal în etiologia BA, numeroase descoperiri independente susţin această ipoteză.

Regiunea cromozomică 19q13.1-q13.2 conţine se pare o a doua genă asociată formelor de Alzheimer familial cu debut tardiv şi gena de reparare a ADN, ERCC-1 şi ERCC-2 (Stallings R.L. şi colab., 1988; Smeets H. şi colab., 1990). Darondi F. şi colab. (1989) au demonstrat că ERCC-1 conferă rezistenţă la inducerea aberaţiilor cromozomiale şi la distrucţie celulară de către agenţii alkilanţi MMS şi etilmetansulfonat dacă această genă este transferată în celulele ovariene de hamster.

Fapt interesant este că supraexpresia ADNc care codează pentru o proteină ERCC-1 interferează cu funcţionarea corectă a

unui proces de excizie reparare, antrenând o hipersensibilitate la agentul alkilant MMS. În consecinţă, este posibil ca formele tardive de Alzheimer familial să corespundă existenţei unei gene de reparare defectuoasă pe cromozomul 19, în timp ce formele precoce sunt legate de cromozomul 21. Rămâne de elucidat dacă aceste gene interacţionează cu anumite cazuri de Alzheimer familial precoce sau tardiv. Toate acestea devin puţin mai complicate dacă luăm în consideraţie caracterul mai mult sau mai puţin specific al locurilor de degenerescenţă neuronală din BA. Este posibil ca regiunile mai grav afectate din creierul bolnavilor cu BA (hipocampul şi cortexul parietooccipital) să fie expuse la cantităţi forte de agenţi anti-ADN în raport cu regiunile cerebrale care par cruţate de degenerescenţă neuronală. Degenerarea cu predilecţie a acestor zone ale creierului s-ar datora şi diferenţelor spaţio-temporale de reglare a activităţii enzimatice de reparare a ADN.

Pentru clarificarea problemei se preconizează utilizarea anticorpilor monoclonali cu înaltă specificitate, dirijaţi împotriva produşilor de alkilare ai ADN dar şi a markerilor celulari specifici cu ajutorul cărora pot fi cuantificate leziunile de alkilare din ADN-ul populaţiilor celulare specifice.

Pentru a determina dacă acumularea de leziuni ADN alkilate specific este implicată în degenerescenţa neuronală din BA, după Boerrigter M.E. şi Vijg J. (1993) este necesar a cuantifica direct leziunile ADN – ca de exemplu N7 - meG şi /sau N3-meA – din diferitele părţi ale creierului.

Altă soluţie, după autorii citaţi, se referă la fabricarea transgenelor de şoarece în care una sau mai multe enzime de reparare ADN implicate în corectarea alkilării este suprimată. Acest fapt ne-ar putea furniza informaţii utile asupra existenţei eventualelor corelaţii între repararea defectelor ADN şi patologiile asociate vârstei cum este maladia Alzheimer.

3.4.6. IPOTEZA INEFICIENŢEI REPLIERII PROTEINELOR CHAPERONNE

Din punct de vedere fizico-chimic moleculele Chaperonne sunt acele molecule care participă la replierea altor proteine iar biologic, ele joacă un rol particular în stările de stres. În marea majoritate a situaţiilor de stres, proteinele celulare sunt mai mult sau

mai puţin denaturate. În aceste condiţii sunt sintetizate noi proteine „de stres" (în cazul stresului prin febră apare proteina hsp), care ajută proteinele denaturate să-şi regăsească structura lor nativă. Conceptul de proteine Chaperonne îşi are originea în studiile asupra proteinelor de stres (Ellis J.K. şi van der Vies S.M., 1991). Prin urmare, ele reprezintă prototipul şi esenţa cunoştinţelor noastre asupra proteinelor Chaperonne. Prin analogie cu proteinele de stres, Liautard J.P. (1993) a căutat să găsească anumite caracteristici care să sugereze că prionii sunt molecule Chaperonne.

Genele care codează proteinele de stres prezintă elemente reglatoare specifice, dar nici unul din aceste elemente nu a fost raportat şi în cazul prionilor.

Rippman F. şi colab. (1991) au propus structura spaţială a proteinei de stres hsp-70, iar analiza structurii secundare a proteinei prion a relevat faptul că repartiţia elicei-alfa şi a foiţei-beta este comparabilă cu cea propusă pentru proteina hsp-70.

Trebuie amintit că depozitele amiloide se găsesc în esenţă sub forma foiţelor-beta (Kirschner D.A. şi colab., 1986), fapt care relevă modificarea conformaţiei proteinei care converteşte elicea-alfa în foiţe-beta. Prin urmare, mutaţia care duce la apariţia maladiei trebuie să se găsească la nivelul elicei-alfa şi să favorizeze apariţia foiţelor-beta.

Explicarea mecanismelor de formare a depozitelor amiloide şi deci a plăcilor senile aduce o lumină nouă asupra etiologiei maladiilor degenerative ale creierului. Se ştie că depozitele amiloide sunt constituite dintr-o proteină care are proprietatea de a se agrega. Structura spaţială a acesteia are o formă particulară, fapt care îi conferă un rol important în constituirea depozitelor.

După Liautard J.P (1993) etiologia maladiilor degenerative ale creierului ar avea la bază proasta repliere a proteinelor. Pentru susţinerea acestei ipoteze, Liautard J.P. (1990) a elaborat un model termocinetic. Conform acestuia proteinele comportă două niveluri esenţiale de organizare structurală: structurile secundare şi replierea lor la mare distanţă şi structurile terţiare. Conform modelului termocinetic structurile secundare se formează foarte rapid.

Într-o anumită secvenţă majoritatea moleculelor se află într-o structură secundară, dar există fracţiuni moleculare care au alte structuri. Conformaţia normală se fixează prin interacţiune la dis-

tanță lungă. Interacțiunea cu o altă proteină poate ghida replierea, iar acest tip de interacțiune corespunde conceptului de proteină Chaperonne (Liautard, 1993). În anumite cazuri, proteina Chaperonne are nevoie ea însăși de o proteină similară pentru repliere. Acest fenomen a fost demonstrat pentru proteina Chaperonne hsp-60 (Cheng M.Y. și colab., 1990). În anumite condiții, proteina Chaperonne prost repliată convertește proteina în curs de sinteză și antrenează în acest fel o repliere defectuoasă. Analizând caracteristicile de invadare cu molecule Chaperonne prost repliate, Liautard J.P. (1990 și 1993) relevă că prima condiție pentru ca o astfel de invadare să aibă loc o reprezintă rezistența cel puțin parțială a neuronilor la eliminarea acestui tip de proteină. Pentru aceasta este necesar ca proteina Chaperonne prost repliată să nu fie sensibilă la proteaze (așa cum este proteina repliată corect) și nici să nu fie eliminată prin diluție. Pe de altă parte, este necesară și dezvoltarea lentă a acesteia din momentul inițierii fenomenului. Oricum, invadarea creierului este favorizată și de faptul că celula implicată nu se divide. Prin urmare, apariția moleculei Chaperonne prost repliată reprezintă un fenomen esențial aleator, în timp ce invazia este un proces lent la debut, dar care ulterior se amplifică exponențial (Liautard J.P., 1993).

O anumită schimbare în secvențele proteinei crește sau diminuează probabilitatea de apariție a moleculei prost repliate, precum și timpul de dezvoltare a bolii. Pe de altă parte, creșterea sintezei proteinei Chaperonne diminuează timpul de apariție a moleculelor prost repliate. În fine, dacă adăugăm celulei un Chaperonne prost repliat acesta o invadează. Această invadare prezintă numeroase analogii cu specificitățile epidemiologice ale maladiilor cerebrale degenerative. Numărul cazurilor cu BA și maladia Creutzfeldt-Jakob crește o dată cu vârsta, fapt care poate fi corelat cu invazia unui Chaperonne repliat cu defect.

Conform geneticii, apariția precoce a acestor maladii s-ar datora modificării secvențiale proteice (Chartier-Harlin M.C., 1990).

Legătura cu infecția prin prioni presupune nedistrugerea proteinei de către sistemul degenerativ.

S-a pus întrebarea dacă nu cumva prionii sunt molecule Chaperonne repliate cu defect. La ora actuală nici un rezultat experimental direct nu permite susținerea acestei ipoteze. În schimb, rezultatele a două cercetări arată că APP este o moleculă Chaperonne:

1) după cum s-a notat deja, proteinele Chaperonne cel mai bine caracterizate sunt proteinele „de stres". Ele sunt sintetizate când apar în citoplasmă proteine denaturate, rolul lor esențial fiind acela de a ajuta proteinele să-și găsească structura lor nativă (Ellis J.K. și van der Vies S.M., 1991). Proteinele de stres reglate la nivel transcripțional posedă o secvență specifică numită „Stress Response Element" (SRE). O secvență din acest SRE a fost pusă în evidență în promotorul proteinei APP (Salbaum M.J. și colab., 1988); aceasta nu ar fi altceva decât o proteină de stres;

2) așa cum s-a arătat această proteină ar exista sub forma a două structuri diferite: una cu elice-alfa și alta cu foiță beta.

S-a constatat că proteina β – amiloidă se găsește sub forma depozitelor de conformație beta, adică opusul formei elicoidale-alfa. Barrow C.J. și Zagorski M.G. (1991) au arătat că în anumite condiții care se reflectă mai mult asupra interiorului proteinei, o parte care corespunde peptidei se poate găsi și sub forma elicei-alfa.

Relația dintre depozitele amiloide și ipoteza moleculei Chaperonne este discutabilă. Oricum, după Liautard J.P. (1993) există o deosebire netă între maladiile cu prioni și maladia Alzheimer. Analizând consecințele modelului moleculei Chaperonne, autorul a constatat că în creierul cu BA se găsește o mică parte din proteina APP și o peptidă a acidului aminat 42-amiloidul βA4. Partea C-terminală a acestei peptide, formată din 14 acizi aminați, este transmembranară. În această situație, este evident faptul că separarea nu poate avea loc la nivelul membranei. Totuși, ea se produce fie ca urmare a unei dezorganizări membranare, fie ca urmare a faptului că partea legată se găsește în afara membranei.

Dacă presupunem că proteina este prost repliată, înseamnă că interacțiunea sa cu membrana poate fi perturbată, iar separarea devine posibilă. Acest fenomen poate constitui un mijloc pentru diminuarea procesului de producere a moleculelor rău pliate.

Peptida β – amiloidă fiind hidrofobă și fără structura alfa necesară, pasajul transmembranar se agregă sub forma foițelor-beta. Oricum, peptida β A4 amiloidă nu poate juca rolul proteinei Chaperonne și nu poate transmite defectuos replierea în proteina APP, în care trebuie cercetată originea acesteia. Prin urmare, peptidele nu pot transmite acea conformație proastă sau patologică. Aceasta demonstrează că BA nu este transmisă prin plăcile

amiloide. În schimb, nu trebuie eliminată posibilitatea unei infecţii cu proteină APP totală prost repliată, mai ales atunci când aceasta poate ieşi din celulă.

Problema proteinei prion este diferită, deoarece această proteină totală se găseşte la nivelul depozitelor. Se pare că această proteină poate acţiona ca un agent infecţios şi că ea ar corespunde (în cazul modelului) unei proteine Chaperonne prost repliate.

Bueler H. şi colab. (1992) au demonstrat că şoarecii transgenici la care gena PrP, codificatoare pentru proteina prion, este deletată, nu prezintă anomalii notabile de dezvoltare şi nici tulburări de comportament. Rezultatul nu este în dezacord cu posibilitatea ca prionul să poată fi o moleculă Chaperonne. Molecula Chaperonne nu serveşte decât la mărirea vitezei de repliere. Liautard J.P. (1993) a arătat că există organisme viabile la care proteina Chaperonne poate fi deletată. Bueler H. şi colab. (1992) au constatat că infecţiile cu prioni nu se dezvoltă decât graţie proteinelor prezente în animal. Ca urmare, moleculele Chaperonne prost repliate convertesc noile proteine sintetizate, iar dacă acestea nu ar exista ele nu ar putea avea nici o propagare.

3.4.7. IPOTEZA METABOLICĂ

În prima sa comunicare, Alzheimer deosebea demenţa presenilă de demenţa senilă numai din punct de vedere clinic, deoarece morfologic existau multe similitudini între cele două tipuri.

Alzheimer (1907 şi 1911) a descris demenţa presenilă ca având o evoluţie scurtă (în jur de 6 luni) şi simptome mai severe decât în demenţa senilă.

Conceptul diferenţierii nete a demenţei presenile de demenţa senilă de tip Alzheimer (DSTA) nu este nou, dar el a reţinut atenţia cercetătorilor mult mai târziu.

Larson T. şi colab. (1963), Gottfries C.G. şi colab. (1983 şi 1985), Mann D.M. şi colab. (1984), Rossor M.N. şi colab. (1984), Bowen D.M. şi Davison A.N. (1986), Roth M. (1986), Hoyer S. şi colab. (1988) diferenţiază în mod obişnuit DSTA cu debut precoce de cea cu debut tardiv.

După 1960 au fost făcute numeroase studii cu privire la fluxul sanguin cerebral (FSC) global şi regional precum şi la metabolismul

cerebral oxidativ la bolnavii demenţi. În general, s-a constatat existenţa unor relaţii strânse între simptomele demenţiale şi anomaliile FSC cât şi ale metabolismului cerebral. Cei mai mulţi cercetători şi-au focalizat studiile asupra demenţei cronice şi subcronice a bătrânilor, frecvent negăsind însă nici o deosebire clară între DSTA şi demenţa vasculară. Numai un mic număr de investigatori, care s-au referit la pacienţii cu demenţă de tip Azheimer sub 60 de ani, au constatat o reducere netă a FSC (Gustafson L. şi colab., 1977; Ladurner G. şi colab., 1977; Obrist J. şi colab., 1970). Alţii (O'Brien M.D. şi Mallett B.L., 1970; Hoyer S., 1978) au relevat o reducere discretă a FSC şi a ratei metabolismului oxigenului (Hoyer S, 1980; Larssen N.A. şi colab., 1960), în timp ce rata metabolismului cerebral al glucozei a fost uniform scăzută (Hoyer S., 1980; Benson D.F. şi colab., 1983; Foster N.L. şi colab., 1983).

În contrast cu reducerea egală a ratei FSC şi a metabolismului la pacienţii vârstnici cu DSTA cronică şi subcronică (Frackowiak R.S. şi colab., 1981; Lyning-Tunell U. şi colab., 1981), la bolnavii cu DSTA sub 60 de ani, rezultatele studiilor FSC şi ale metabolismului au fost variabile. S-a pus întrebarea dacă aceşti parametri reduşi se întâlnesc şi la debutul DSTA. De asemenea dacă nu cumva DSTA este o formă accelerată a îmbătrânirii cerebrale şi dacă aceste două entităţi diferă numai din punct de vedere cantitativ.

Numeroase studii efectuate pe subiecţi normali au relevat că între decada a treia şi a şaptea a vieţii, FSC, rata metabolismului cerebral al oxigenului şi rata metabolismului cerebral al glucozei se menţin în limite normale. Din aceste studii se poate deduce că tulburarea FSC şi a metabolismului cerebral oxidativ găsite în perioadele medii ale vieţii sunt legate de boală şi nu de vârstă (Hoyer S. şi colab., 1988).

Nu este nici o îndoială că DSTA este asociată cu o pierdere neuronală severă. Această pierdere a fost estimată la 53% în demenţa senilă şi în demenţa senilă mixtă, la pacienţii între 79 şi 91 ani, precum şi la cei a căror evoluţie este de aproximativ 8 ani (Bowen D.M. şi colab., 1977). În aceste stări de demenţă cronică a fost găsită o reducere severă a FSC şi a metabolismului oxidativ care ajunge până la 50% – 60% faţă de valorile de control (Hoyer S. şi colab., 1988).

Fluxul sanguin şi metabolismul sunt adaptate cerinţelor reduse ale creierului atrofic şi bolii. Pe de altă parte, la debutul DSTA, când FSC şi metabolismul cerebral al oxigenului nu sunt afectate, pot fi detectate unele modificări în metabolismul cerebral al glucozei, dar care nu perturbă cerinţele neuronilor afectaţi de boală. În acest stadiu precoce al DSTA încep în creier procesele neuronale degenerative care devin vizibile la tomografia computerizată, fără ca acestea să fie severe. Hoyer S. şi colab. (1988) afirmă că tulburarea metabolismului cerebral al glucozei precede modificările morfologice, nefiind o consecinţă a acestora. Diminuarea metabolismului cerebral al glucozei la pacienţii cu DSTA sub şi peste 60 ani a fost raportată de mai multe ori. În cazul în care durata de evoluţie a DSTA uşoare şi mai severe s-a situat între 2,5 şi 4,1 ani, diminuarea ratei metabolismului glucozei a variat între 20% şi 40% (Cutler N. şi colab., 1985; Foster N.L. şi colab., 1983; Hasby J.V. şi colab., 1985).

Hoyer S. şi colab. (1988) au studiat FSC global, mecanismul oxidativ cerebral şi diferenţa arteriovenoasă de aminoacizi şi amoniu la 20 pacienţi cu DSTA cu debut precoce.

Cea mai proeminentă anormalitate a constat în reducerea cu 44% a ratei metabolismului cerebral al glucozei şi creşterea de patru ori a producţiei lactate, în timp ce fluxul sanguin cerebral şi rata metabolismului cerebral al oxigenului nu au fost alterate. Această reducere marcată a ratei metabolismului cerebral al glucozei concordă cu severa afectare a memoriei şi a tulburărilor cognitive în general.

Balanţa amino-N a fost modificată substanţial la pacienţii la care DSTA a debutat precoce, fapt care demonstrează o pierdere cerebrală masivă de aminoacizi şi amoniac ceea ce indică un catabolism proteic în exces datorat degenerărilor celulare în aceste creiere afectate acut.

Anormalitatea constatată în metabolismul glucozei nu poate fi atribuită aprovizionării cerebrale insuficiente cu glucoză. Mai degrabă ea ar fi cauzată de reducerea activităţii enzimei care intervine în degradarea glicolitică a glucozei şi de diminuarea activităţii complexului piruvat-dehidrogenază (Iwangoff P. şi colab., 1980; Perry E.K. şi colab., 1980; Sorbi S. şi colab., 1983).

Reducerea complexului piruvat-dehidrogenază la bolnavii cu DSTA cu debut precoce poate induce creşterea formării lactatului.

Interesant este faptul că Sims N.R. şi colab. (1985) au constatat o creştere semnificativă a nivelului de lactat produs de către fibroblaştii pacienţilor cu BA. Indiferent de explicaţii, această diminuare marcată a ratei metabolismului glucozei este capitală în debutul precoce al DSTA.

Nealterarea utilizării oxigenului şi producţia normală de CO_2 pot indica neafectarea substratului oxidativ din ciclul acidului tricarboxilic şi a activităţii enzimelor mitocondriale.

Sumpter P.Q. şi colab. (1986) arată că aria mitocondrială a neuronilor piramidali purtători de degenerescenţe neurofibrilare din cortexul temporal al pacienţilor cu DSTA este păstrată, fapt care i-a determinat să afirme că metabolismul oxidativ al acesteia este menţinut. Această discrepanţă ridică problema existenţei altor substrate, în afara glucozei, care sunt oxidate în celulele cerebrale în perioada precoce a DSTA.

În unele studii anterioare, efectuate de Wong şi Tyce (1983) şi alţii, s-a raportat o relaţie strânsă între metabolismul glucozei şi cel al aminoacizilor cerebrali.

Hoyer S. şi colab. (1988) au constatat la 4 din cei 20 pacienţi studiaţi o eliminare de aminoacizi de 14 ori mai mare în comparaţie cu subiecţii de control sănătoşi. În condiţii normale amoniacul este reţinut de către creier, dar în condiţiile debutului precoce al maladiei Alzheimer o mare cantitate este eliminată din acesta. Lipsa glucozei celulare ar putea da naştere la o gluconeogeneză proteolitică datorită căreia în primele stadii ale DSTA aminoacizii ar fi formaţi în exces (Lyning-Tunell U. şi colab., 1981). Uneori, cerinţele producerii energiei celulare pot fi satisfăcute prin metabolizarea aminoacizilor, iar alte ori se ridică problema dacă nu cumva excesul aminoacizilor nu ar duce la lezarea în continuare a celulelor (Greenamyre J.T. şi colab., 1987). Oricum, tulburarea intensă a metabolismului glucozei din faza incipientă a DSTA sugerează că afectarea primară a acestui metabolism, în care este implicat procesul de degradare glicolitică a glucozei şi prima ei treaptă oxidativă de la nivelul complexului piruvat-dehidrogenază, duce la apariţia modificărilor homeostaziei intracelulare (Hoyer S. şi colab., 1988).

Cutler N. (1986) a examinat relaţia dintre modificările funcţionale şi alterările metabolismului cerebral la bătrânii sănătoşi şi la pacienţii cu BA, prin tehnica tomografică a emisiei de pozitroni şi ^{18}(F) fluoro-2-deoxyglucozei, care permite evaluarea cu mai mare

siguranță a metabolismului cerebral regional și a fluxului sanguin. Autorul a constatat că funcția metabolică cerebrală a rămas neschimbată la subiecții între 21 și 83 ani, deși la bătrâni există modificări morfologice (diminuarea numărului de neuroni) și alterări neurochimice în producția enzimatică.

Buell S.J. și Coleman (1981) afirmau că acest fapt se datorează mecanismelor compensatoare neuronale (plasticitatea neuronală) și sporirii numărului dendritelor.

În cazul maladiei Alzheimer moderate, Frackowiak R.S. și colab. (1981), utilizând ^{15}O, au constatat o reducere a ratei metabolismului cerebral la nivelul lobului parietal în comparație cu lobul temporal și alte regiuni, în timp ce în cazul pacienților cu un grad mai avansat de boală lobul frontal prezenta cele mai scăzute valori metabolice, iar lobul occipital era cruțat. Ferris S.H. și colab. (1983) au demonstrat la pacienții cu BA o reducere generalizată a ratei metabolismului cerebral pentru glucoză la nivelul lobilor frontal, temporal și parietal cu cruțarea lobului occipital. Autorii afirmă că reducerea metabolismului este proporțională cu severitatea bolii.

La pacienții cu BA ușoară și moderată, Cutler N. (1986) nu a găsit nici o reducere semnificativă a metabolismului hemisferic sau lobar în comparație cu persoanele de control. În schimb, la grupul bolnavilor cu BA severă reducerea metabolismului a fost gravă la nivelul întregului creier, dar în special la nivelul lobului parietal și temporal.

Reducerea metabolismului la nivelul lobului parietal înaintea apariției deficitelor neuropsihologice parietale sugerează existența unui prag al diminuării metabolismului sau a leziunilor cerebrale care preced aceste deficite.

La bolnavii cu tulburări de memorie, absența modificărilor metabolice la examenul tomografic cu emisie de pozitroni se datorează limitelor investigației care are o rezoluție spațială de numai 17 mm, erorii de reconstrucție sau faptului că degenerarea hipocampului nu determină tulburări metabolice cerebrale sensibile la tehnologia utilizată.

3.4.8. IPOTEZA TOXICĂ

Ipoteza toxică face referiri la incriminarea aluminiului în boala Alzheimer. Totuși, se pare că aluminiul nu joacă un rol important în dezvoltarea bolii.

Landsberg şi colab. (1992) au analizat 105 plăci senile prelevate din hipocampul şi cortexul temporal a cinci bolnavi cu boală Alzheimer; în numai 10% din plăcile senile investigate au fost evidenţiate depozite de aluminiu şi silicon.

Bish (1993) a prezentat date noi în legătură cu rolul zincului în dezvoltarea BA. Confirmând studiile care au pus în evidenţă scăderea zincului în creierul bolnavilor cu BA, autorul de mai sus a identificat secvenţele APP susceptibile a se lega de zinc şi a insistat asupra rolului posibil al acestui metal în maturarea APP.

3.4.9. IPOTEZA AFECTĂRII BARIEREI HEMATOENCEFALICE (BHE)

Una din ipotezele propuse pentru explicarea originii leziunilor observate în maladia Alzheimer are în vedere alterarea barierei hematoencefalice, structură localizată la nivelul microvaselor cerebrale, care asigură protecţia sistemului nervos central.

Natura atingerii BHE nu este încă clar determinată. Totuşi, s-a dovedit că radicalii liberi intervin în procesele de degenerare celulară în particular la nivel membranar (ei provoacă peroxidarea lipidelor membranare) provocând un proces gradat şi generalizat de îmbătrânire.

Este posibilă implicarea lor şi în modificarea BHE din cursul îmbătrânirii fiziologice şi a maladiei Alzheimer.

Studierea mecanismelor de protecţie împotriva peroxidării, care se produce la nivelul microvaselor cerebrale de la nivelul BHE s-ar putea face prin dozarea activităţii enzimei superoxid-dismutazei, glutathion-peroxidazei şi glutathion-reductazei, catalazei, precum şi prin măsurarea concentraţiei de vitamină E din celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale (Buard, 1993).

3.4.10. IPOTEZA MULTIFACTORIALĂ

Ipoteza originii multifactoriale a BA pare mai raţională. Studiile efectuate pe gemeni au arătat că maladia nu-i atinge simultan decât în mai puţin de jumătate din cazuri şi nici nu se manifestă la toate cazurile aşa cum indică teoria strict genetică. Datorită acestui fapt rămân de identificat factorii ambientali, care, asociaţi factorului genetic, sunt responsabili de producerea BA.

3.5. ÎMBĂTRÂNIREA, BOALA ALZHEIMER ŞI REACŢIILE NEURONULUI LA DIFERITE AGRESIUNI

Îmbătrânirea a devenit un subiect important atât pentru cercetători, cât şi pentru clinicieni, dar factorii neurobiologici care stau la baza acestui proces sunt încă puţin cunoscuţi. Îmbătrânirea sistemului nervos central va putea fi înţeleasă numai atunci când studiul acestui proces va fi posibil la nivel celular.

În 1991 speranţa de viaţă medie din SUA a ajuns la 73 de ani pentru bărbaţi şi 78 de ani pentru femei (Goldman J. şi Côté L., 1991). Fenomenul, spectaculos, se datorează, în special, progreselor înregistrate de medicină, materializate prin reducerea mortalităţii infantile, dezvoltarea vaccinurilor şi antibioticelor, prevenirea maladiilor cardiace şi stroke-ului. Creşterea speranţei de viaţă a pus însă în evidenţă şi noi date epidemiologice referitoare la patologia neurodegenerativă. Astfel, s-a constatat că acest fenomen nu este dublat în suficientă măsură de căutări care să conducă la conservarea calităţii lui. Din această cauză, se consideră că efortul de p.-lungire a vieţii umane nu poate fi separat de menţinerea calităţii ei.

Pentru explicarea mecanismului molecular al îmbătrânirii au fost propuse numeroase ipoteze. Majoritatea cercetătorilor afirmă că senescenţa apare ca rezultat al modificărilor macromoleculare informaţionale. Astfel, există cel puţin trei ipoteze care leagă îmbătrânirea de modificările care apar în AND şi ARN.

Conform uneia dintre aceste teorii, cu vârsta se înmulţesc mutaţiile şi anomaliile cromozomiale. Cum aceste erori se acumulează în funcţia genelor, secvenţele AND de rezervă (redundante), care conţin aceeaşi informaţie diminuă până când se epuizează. După aceasta urmează senescenţa.

O altă ipoteză menţionează că aparatul genetic nu conţine nici un program specific pentru senescenţă, dar numărul erorilor care apar în duplicarea ADN creşte cu vârsta din cauza leziunilor şi agresiunilor (efectul radiaţiilor, uzura, stresul etc.). Când se acumulează un număr semnificativ de erori, se formează moleculele proteice şi ARNm anormale, care nu funcţionează normal. Prin urmare, senescenţa ar rezulta din acumularea acestor erori.

A treia ipoteză, propusă de Strehler B. şi colab. (1971), relevă faptul că îmbătrânirea reprezintă o parte a unei dezvoltări secven-

ţiale mai largi. Astfel, după cum unele gene controlează dezvoltarea embrionară, altele programează procesele de îmbătrânire ale organismului.

După Hayflick L. (1980) celulele posedă un „ceas biologic" care dictează durata vieţii lor. Se pare că ceasul biologic este localizat intranuclear, astfel încât cel puţin unele aspecte ale îmbătrânirii sunt intrinseci sau genetice.

Îmbătrânirea normală produce modificări caracteristice în creier şi comportament (Goldman J. şi Côté, 1991). Cu vârsta, apar multe modificări comportamentale, dar ele nu compromit calitatea vieţii. Printre acestea se situează alterarea coordonării motorii, modificarea somnului şi diminuarea funcţiilor mintale. Mersul unei persoane în vârstă este mai încet, cu paşi mici şi cu postură mai puţin dreaptă faţă de cea a tinerilor. Adesea, reflexele posturale sunt mai leneşe, individul fiind predispus la pierderea echilibrului şi la cădere. Aceste modificări motorii implică alterări ale mecanismelor SNC şi periferic (reducerea simţului poziţiei, diminuarea forţei musculare şi modificările scheletice).

Cu vârsta se modifică şi patternul somnului. Indivizii vârstnici se trezesc mai frecvent după adormire şi dorm mai puţin. La persoanele bătrâne stadiul unu al somnului cu unde lente este crescut, în timp ce stadiul trei şi patru cât şi somnul cu mişcări rapide sunt reduse. Aceste modificări produc o stare de deprivare cronică de somn.

Prezenţa modificărilor mintale este legată de vârstă şi variază de la individ la individ. Astfel se produce un declin în abilitatea reţinerii unor informaţii noi pe o perioadă mai lungă de timp. Declinul inteligenţei generale începe în jurul vârstei de 60 de ani şi continuă cu înaintarea în vârstă. Aceste aspecte ale modificării cu vârsta a cogniţiei nu afectează semnificativ calitatea vieţii.

În contextul înaintării în vârstă apar numeroase modificări cerebrale. Printre acestea se numără scăderea greutăţii lui şi a nivelului proteinelor, pierderea şi ratatinarea neuronilor din nucleii subcorticali şi din cortex, reducerea enzimelor care sintetizează dopamina şi norepinefrina şi pierderea mai puţin severă a funcţiei colinergice. Cel puţin în parte acestea se datorează diminuării numărului neuronilor subcorticali care sintetizează aceşti transmiţători. Pe măsură ce omul îmbătrâneşte numărul neuronilor din substanţa neagră (centru dopaminergic major din mezencefal) şi

din locus coeruleus (nucleu noradrenergic din punte) se micşorează. În acelaşi timp dispar şi mulţi receptori pentru DA, norepinefrină şi ACh. Alterarea sintezei şi degradării neurotransmiţătorilor şi a receptorilor poate explica unele tulburării caracteristice senescenţei legate de somn, dispoziţie, memorie, apetit, funcţie neuroendocrină şi activitate motorie.

Modificările microscopice din creierul bătrânilor includ plăcile senile şi degenerescenţa neurofibrilară. Numărul acestor leziuni care se întâlnesc în îmbătrânirea normală sunt mai puţin numeroase, decât cele din BA. Aproape 70% din toate cazurile cu demenţă se datorează BA, iar 15% sunt cauzate de stroke (de cele mai multe ori mici infarcte). Restul de 15% din demenţe se asociază maladiilor neurodegenerative (maladia Parkinson, Pick, Huntington) sau condiţiilor care pot fi corectate prin tratament (infecţii cerebrale şi meningee, deficienţe vitaminice, boli metabolice şi endocrine, leziuni intracraniene expansive, creşterea cronică a presiunii intracraniene şi hidrocefalia cu presiune normală).

Diagnosticul definitiv al BA se face numai prin examinarea patologică a creierului, care decelează aspecte morfologice caracteristice, ceea ce nu înseamnă excluderea diagnosticului clinic care în majoritatea cazurilor este corect, în special atunci când sunt înlăturate cauzele care creează confuzii.

Evoluţia clinică este variabilă. Stadiul final al bolii, marcat prin „vid mintal" şi pierderea controlului tuturor funcţiilor cerebrale apare într-un interval de 5–10 ani de la debut.

Caracteristica proeminentă a BA o constituie prezenţa plăcilor extracelulare senile care conţin depozite de amiloid şi agregate neregulate şi imprecise de procese gliale neuronale. Prezenţa acestui defect sugerează că producerea de peptidă amiloidă este toxică pentru celula nervoasă. Proteinele precursoare sunt sintetizate de numeroase celule ale diferitelor organe precum şi de glia şi neuronii SNC. Cauza care duce la formarea acestor depozite atât de frecvente în creierul pacienţilor cu BA este necunoscută. În BA proteinele clivate la un nivel anormal dau naştere la peptide, mici producătoare de amiloid, care se acumulează formând fibrele rezistente la degradare şi care au proprietăţi neurotoxice. Totuşi, nu este pe deplin elucidat modul în care depozitele amiloidice contribuie la degenerarea neuronilor sau dacă amiloidul este agentul etiologic major al degenerării neuronale. Este posibil ca aceste

depozite amiloide din BA să reprezinte numai un produs al morţii neuronale. Oricum, în afara amiloidului plăcile extracelulare conţin axoni, dendrite, mult deformate, filamente helicoidale perechi şi reacţii astrocitare şi microgliale. Procesele neuronale din plăci nu provin dintr-o clasă specifică de neuroni. În neuronii plăcilor au fost descoperiţi, cu ajutorul imunocitochimiei, neurotransmiţători şi enzime neurotransmiţătoare ca: acetilcolinesteraza, colinacetil-transferază, hidrolizate de tirozină, somatostatin, peptide intestinale vasoactive şi substanţa P.

Unii pacienţi cu BA au plăci cu mult amiloid şi cu puţine procese celulare. Lipsa proceselor anormale în depozitele mari de amiloid au fost detectate în cortexul cerebral al indivizilor care nu sufereau de demenţă.

Degenerescenţele neurofibrilare reprezintă o caracteristică intracelulară a BA. Ele nu sunt altceva decât mănunchiuri de filamente anormale din interiorul neuronilor. Fiecare filament, format din două filamente aranjate helicoidal, are un diametru de aproximativ 25nm, cu constricţii la fiecare 80nm. Acestea nu sunt structuri proteice citoscheletale normale ale neuronului, dar derivă din unele formaţiuni normale. Ele de găsesc în multe procese ale neuronilor mici şi în procesele axonale asociate plăcilor.

În general, degenerescenţele sunt formate din neuroni cerebrali mari – celule piramidale din hipocamp şi neocortex, neuroni mari din cortexul olfactiv, amigdală, nuclei bazali şi numeroşi nuclei din trunchiul cerebral (*locus coeruleus* şi nucleii *rapheului*). Această degenerescenţă nu este specifică BA, fiind întâlnită şi în creierul pacienţilor cu sindrom Down, parkinsonism postencefalitic, demenţa pugilistică şi într-o altă serie de tulburări degenerative, metabolice şi virale. Un număr mic de degenerescenţe se întâlnesc şi în creierul oamenilor în vârstă.

BA se mai caracterizează şi prin pierderea celulelor neuronale, precum şi prin modificarea morfologiei acestora. Acestea se reflectă prin scăderea greutăţii creierului şi prin atrofia cortexului frontal, temporal anterior şi parietal. Cea mai notabilă pierdere neuronală este întâlnită în hipocamp, amigdală, sistemul olfactiv, nucleii bazali, sistemul colinergic de la baza creierului, *locus coeruleus* (reduce norepinefrina) şi cortexul cerebral menţionat.

Pierderile neuronale sunt mai pregnante în ariile cu plăci şi degenerescenţă neurofibrilară.

Zonele cele mai afectate din hipocamp aparţin regiunii CA1, subiculum şi cortexul entorinal. Cortexul entorinal primeşte majoritatea inervaţiei de la neocortex, baza creierului şi amigdală. Cele mai proeminente degenerări neurofibrilare din BA se găsesc la nivelul neuronilor mari din cortexul entorinal (stratul II), care se proiectează către subiculum şi girusul dinţat. Majoritatea emergenţelor hipocampice care ajung la corpii mamilari, hipotalamus şi talamusul dorsomedial sunt formate din axonii celulelor piramidale care părăsesc hipocampul pe calea fornixului. Astfel, la nivelul populaţiei neuronale care primeşte aferenţe de la hipocamp sau trimite eferenţe către hipocamp apare o patologie severă. Această izolare este responsabilă de afectarea memoriei recente din BA. Deficitul de memorie recentă este determinat şi de alte leziuni (stroke) care interesează hipocampul şi eferenţele sale.

În BA sunt afectate şi alte arii care aparţin sistemului limbic. Printre acestea putem include bulbii olfactivi, cortexul olfactiv, amigdala, girus cinguli şi hipotalamusul. Patologia limbică se află la baza unor caracteristici comportamentale anormale, de tipul violenţei necontrolate şi a apetitului exagerat, întâlnite la pacienţii cu BA. Disfuncţia olfactivă (degenerescenţa şi pierderea neuronală) a determinat pe unii cercetători să speculeze faptul că releul limbico-olfactiv poate constitui o cale prin care agenţii infecţioşi şi substanţele toxice penetrează SNC ducând la apariţia BA.

În BA există un mare deficit de neurotransmiţători (colin acetiltransferază, norepinefrină, serotonină, somatostatin, neuropeptida Y, corticotrofin-releasing factor, substanţa P) şi o pierdere semnificativă de proteine marker sinaptice şi presinaptice din neocortex şi hipocamp. Pierderea apare ca rezultat al deaferentării neuronilor corticali şi hipocampali şi a atrofierii neuronilor înşuşi. Astfel, pierderea sinaptică reprezintă un alt marker neuroanatomic pentru dezvoltarea şi severitatea demenţei putând fi un indicator mai bun al afectării cogniţiei decât degenerescenţa. Nu se cunoaşte încă de ce în BA neuronii mor. Una dintre multiplele speculaţii asupra etiologiei BA este că neuronii degenerează din cauza diminuării factorului de creştere sau datorită faptului că neuronii răspund mai puţin la acţiunea acestui factor. Astfel, s-a sugerat că unele degenerări neuronale din BA ar putea fi prevenite sau încetinite prin aplicarea unui factor trofic corespunzător.

Prin studierea reacţiilor neuronilor la diferite agresiuni s-au lămurit o multitudine de aspecte legate de funcţiile sistemului nervos.

În continuare, redăm, după Jessell Th. (1991), datele mai importante cunoscute până în prezent în legătură cu aceste posibilităţi de răspuns ale celulei nervoase.

În general, maladiile SNC afectează transmiterea sinaptică între neuroni şi celulele sale ţintă. Maladiile neuronilor motori pot altera proprietăţile muşchiului, iar maladiile muşchiului afectează neuronul motor. Astfel, degenerarea unui anumit tip de celulă din sistemul nervos poate afecta funcţia celulelor cu care acestea au contacte funcţionale.

Leziunile care distrug corpul celular al unui neuron duc în mod invariabil la moartea celulei, dar moartea unor neuroni se produce şi după lezarea sau secţionarea axonului neuronal. Neuronii morţi din sistemul nervos al adultului nu pot fi înlocuiţi, deoarece majoritatea se află în afara ciclului celular, nemaifiind capabili de diviziune. Moartea neuronilor duce la pierderea permanentă sau pe termen lung a funcţiei acestora. Leziunile care duc la secţionarea axonului nu provoacă în mod invariabil moartea celulei nervoase (Jessell Th. 1991). Uneori, neuronii sunt capabili să regenereze proiecţiile lor axonale şi să restabilească contacte cu alte celule. În cazul în care conexiunile se restabilesc poate fi recuperată o mare parte din funcţie. Astfel, studierea mecanismelor esenţiale care stau la baza capacităţii de creştere şi regenerare a neuronilor este de mare interes pentru neurologie, psihiatrie şi terapeutică.

Datele obţinute cu privire la moleculele responsabile de creşterea axonală şi regenerare pot marca începutul drumului de refacere funcţională după diverse leziuni ale SNC.

Secţionarea unui axon duce la apariţia unor modificări neuronale degenerative. Astfel secţionarea unui axon neuronal sau a unui nerv periferic împarte celula nervoasă în două: segmentul proximal (axonul legat de corpul celular) şi segmentul distal (partea izolată de restul celulei). Imediat după agresiune, axoplasma se prelinge prin capetele secţionate ale ambelor segmente până când se închid prin fuzionarea membranei axonale. Apoi cele două segmente se retractă şi încep să se umfle din cauza materialului intraaxonal, care, în mod normal, circulă prin transport rapid sau prin flux axoplasmic lent.

Edemaţierea capătului proximal este mai mare datorită faptului că celula continuă să sintetizeze componentele citoscheletului (neurofilamente, microtubuli şi microfilamente), care se mişcă în josul axonului prin flux axoplasmic lent.

O altă modificare care apare imediat după secţionarea axonului este penetrarea intracelulară a Ca^{++}, care are importanţă în medierea efectelor axonului lezat prin activarea Ca^{++} dependent de protează sau prin generarea radicalilor liberi de tipul superoxizilor care au o acţiune toxică asupra neuronului.

Lezarea axonului provoacă alterări la nivelul neuronului afectat, dar şi la nivelul altor celule cu care au contacte sinaptice, iar transmiterea sinaptică se pierde rapid. Capacitatea de sinteză proteică a neuronului se limitează la corpul celulei şi la partea proximală a dendritelor. Nervul terminal nu poate sintetiza proteine, iar integritatea sa este dependentă de substanţele transportate de corpul celulei. Astfel, secţionarea unui axon motor care inervează fibre musculare scheletice duce la degenerarea nervului terminal. Efectele traumatice pot fi evaluate prin înregistrarea intracelulară a fibrelor musculare denervate. În acest mod s-a constatat că transmiterea sinaptică dispare la câteva ore, chiar înaintea apariţiei primelor semne de degenerare morfologică la nivelul terminalului. În cazul în care secţiunea este făcută mai aproape de sinapsă, transmiterea dispare mai rapid. Când segmentul distal este mai lung, transportul axonal continuă să ducă la nivelul terminalului materiale necesare transmiterii sinaptice, dar pentru o perioadă scurtă de timp.

Modificările morfologice care apar la sinapsele degenerate din SNC sunt analizate mult mai dificil. La câteva zile după secţionarea axonului, terminalele unor neuroni centrali se umplu cu neurofilamente spiralate care înconjoară mitocondria disruptă şi edemaţiată. Alţii sunt umpluţi cu produşi de degenerare electronodenşi. După o săptămână, contactele dintre terminale şi neuronii postsinaptici sau celulele periferice ţintă apar disrupte prin invadarea lor de către celulele gliale. În timpul celei de a doua săptămâni, terminalele segmentului distal se desprind complet de celula postsinaptică.

Segmentul axonal distal degenerează lent, chiar dacă neuronul afectat reprezintă ultimul supravieţuitor după leziune. Acest proces de degenerare şi de pierdere a întregului segment distal este cunoscut sub denumirea de degenerescenţă Walleriană şi a fost

descris de Waller încă din secolul XIX. Modificările segmentului axonal distal devin aparente după o săptămână de la începerea degenerării terminalului și continuă 1–2 luni, timp în care segmentul distal este distrus în întregime.

În timpul degenerării segmentului axonal distal, teaca de mielină se degradează și se desprinde. Axonul este umplut progresiv cu grămezi de neurofilamente și microtubuli care îl edemațiază și-l fragmentează sub forma unor segmente de aspectul unor mărgele. La nivelul sistemului nervos periferic, degradarea se face în câteva zile sau săptămâni, în timp ce la nivelul SNC procesul durează câteva luni. Cauza acestei diferențe nu este cunoscută, dar ea poate depinde de celulele care fagocitează detritusurile.

La câteva zile de la axonotomie apar modificări și la nivelul corpului celular. Astfel, corpul celulelor ganglionilor rădăcinilor dorsale sau neuronii spinali motori se edemațiază, ajungând până la o dimensiune dublă. Nucleul se umflă și capătă o poziție excentrică, așezându-se, de obicei, de partea opusă hilului axonal. Ulterior, reticulul endoplasmic se fragmentează și migrează către periferia corpului celular edemațiat. Acest fenomen, denumit cromatoliză, reprezintă un indicator histologic al secționării axonului neuronului respectiv. După agresiune, reticulul endoplasmic (substanța Nissl) poate fi văzut la marginea celulei și nu în jurul nucleului așa cum este situat în mod normal. Cromatoliza este acompaniată adesea de creșterea numărului de polisomi liberi din corpul celular, de accentuarea sintezei proteice și de creșterea ARN. Aceste modificări metabolice reflectă probabil necesitățile proteice ale celulei lezate în scopul refacerii axonului secționat. În cazul în care axonul regenerează și-și restaurează conexiunile cu alte celule din sistemul nervos, corpul celular revine la forma sa inițială. Lipsa contactelor cu noi celule țintă duce la atrofie și moarte.

După axonotomie nu toți neuronii prezintă cromatoliză sau modificări regenerative. De exemplu, celulele Purkinje din cerebel nu se ratatinează după axonotomie. Neuronii talamici se contractă imediat după secționarea axonului lor și rămân în această stare o perioadă indefinită.

Celulele gliale și macrofagele joacă rolul de „transportori" față de detritusurile cauzate de leziuni. Ele reprezintă suportul structural și funcțional al sistemului nervos intact și ajută la restaurarea neuronilor lezați. SNC are două mari categorii de celule gliale:

macroglia, în care includem oligodendrocitele și astrocitele, și microglia, în care includem macrofagele.

Alt tip de celulă glială este reprezentat de celula Schwann, care predomină la nivelul SN periferic. În tractusurile centrale și periferice această celulă glială participă la formarea tecii de mielină în jurul segmentului distal al axonului lezat. Aceasta este distrusă în timpul degenerării walleriene.

Rolul celulelor gliale în refacerea funcției, după diferite leziuni, diferă la nivelul SNC și a celui periferic. În cadrul SN periferic macrofagele se adună la nivelul leziunii, unde, prin secretarea proteazei și fagocitarea detritusurilor, ajută la degradarea segmentului distal al axonului. De asemenea, ele pot favoriza și regenerarea nervului periferic, prin secretarea factorilor necesari proliferării ulterioare a celulelor Schwann. În SNC, celulele proprii microgliale și astrocitele, dar nu și macrofagele, sunt responsabile de înlăturarea detritusurilor. Probabil că macrofagele nu ajung până la nivelul SNC din cauza barierei hematoencefalice. Persistența mielinei și a detritusurilor axonale la nivelul SNC împiedică regenerarea axonilor.

Celulele gliale modifică și organizarea sinapselor neuronilor lezați. În regiunea din apropierea corpului celular al neuronului postsinaptic, celulele gliale invadante împing elementele pre- și postsinaptice. În consecință, numărul contactelor presinaptice se reduce, iar potențialele sinaptice excitatoare, evocate în celulele lezate, sunt mai mici ca amplitudine. Oricum, celulele mai pot fi excitate prin sinapsele de pe dendrite, care în cazul celulelor normale sunt ineficace. O posibilă explicație asupra accentuării eficacității sinapselor dendritice constă în creșterea excitabilității dendritelor după axonotomie. Dacă axonii regenerați fac conexiune cu noi celule-țintă, inputul normal către corpul celular revine. Dacă este incapabil să restabilească contacte cu țintele sale, neuronul moare, iar celulele microgliale din vecinătatea corpului celular dezintegrat curăță detritusurile neuronale.

Și celulele care au sinapse cu neuronii afectați degenerează. Modificări degenerative pot apare și în celulele care au contacte sinaptice cu un neuron lezat. Aceste modificări sunt denumite transneuronale sau transsinaptice. Unele afectări transneuronale sunt ușoare, în timp ce altele sunt destul de severe ceea ce duce la degenerarea completă a celulelor afectate. Degenerarea

transneuronală explică, cel puțin în parte, modul în care o anumită leziune din sistemul nervos central afectează zone care se află la distanță de acea leziune. De asemenea, acest fapt explică și gradul de dependență a neuronilor unul față de altul, pentru supraviețuire.

Degenerarea transneuronală poate fi anterogradă, când celula afectată primește sinapse de la un neuron lezat, sau retrogradă, când celula afectată face sinapse pe neuronul lezat. De exemplu, ambele celule, atât cea degenerată anterograd, cât și cea degenerată retrograd pot fi influențate de sistemul vizual al mamiferelor. În sistemul vizual intact, axonii celulelor ganglionare retiniene se unesc pentru a forma nervul optic, care se termină în regiunea talamică, la nivelul nucleului geniculat lateral.

La animalele mai evoluate acești neuroni talamici postsinaptici își trimit axonii către cortexul vizual din lobul occipital. Când nervul optic este secționat, terminalele celulelor ganglionului retinal suferă o degenerare anterogradă rapidă care duce la atrofia neuronilor postsinaptici din nucleul geniculat lateral; degenerarea retrogradă apare și în sistemul vizual, putându-se răspândi peste mai multe sinapse.

Neuronii din SN periferic își pot regenera axonii lor. Lezarea sistemului nervos periferic este frecvent reversibilă, deoarece neuronii au capacitatea de a regenera și eventual de a restabili conexiunile funcționale cu ajutorul axonilor lor periferici. Acest fapt contrastează net cu răspunsurile neuronilor din cadrul SNC la diferite leziuni. Factorul trofic este acela care împiedică degenerarea neuronilor periferici după axonotomie.

Unele molecule implicate în supraviețuirea neuronilor după diferite leziuni ar putea fi asemănătoare cu cele necesare pentru dezvoltarea neuronilor imaturi. Studiile de dezvoltare neuronală au identificat numeroși factori neurotrofici care sunt eliberați de către țintele neuronilor și care determină apariția unor modificări biochimice la nivelul neuronului, importante pentru supraviețuirea și creșterea sa. NGF este factorul neurotrofic cel mai bine caracterizat. În ceea ce privește rolul NGF în supraviețuirea neuronilor după lezarea acestora, se apreciază că la acțiunea sa trofică sunt sensibile trei clase majore de neuroni: simpatici, senzitivi primari (din ganglionii rădăcinilor dorsale) și colinergici (din sept și nucleii bazali).

Mulţi neuroni care nu sunt sensibili la NGF sunt dependenţi de alţi factori trofici, cum ar fi factorul neurotrofic derivat din creier (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) şi neurotrofina -3. Factorii neurotrofici sunt aceia care determină menţinerea în viaţă sau nu a neuronului. De exemplu, când se secţionează axonii neuronilor simpatici, neuronii autonomi presimpatici îşi retrag terminalele (fig. nr. 6).

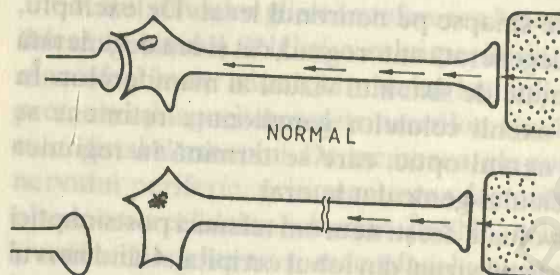


Fig. 6. Terminal presinaptic retras.

Retragerea terminalelor se datorează deprivării de NGF de la neuronii ţintă simpatici. Injectarea de NGF în vecinătatea nervului în timpul secţionării axonului înlătură retragerea multor terminale presinaptice, iar administrarea de anticorpi anti-NGF duce la o marcată retragere a terminalelor presinaptice, chiar dacă axonii neuronilor postsinaptici nu erau tăiaţi. Se presupune că pierderea conexiunilor rezultă din abilitatea anticorpilor de a inactiva NGF la nivelul secreţiei acestora de către celulele ţintă, astfel încât NGF nu mai poate ajunge la nivelul neuronului presinaptic postganglionar.

Transportul retrograd de NGF sau a unui mesager intracelular, mobilizat de către receptorii NGF activaţi, pare esenţial pentru acţiunea sa trofică. Transportul retrograd prin axonii intacţi, poate fi abolit prin aplicarea pe nervul postganglionar a medicamentelor de tipul colchicinei. În aceste condiţii, terminalele presinaptice se retrag din cauza întreruperii fluxului retrograd al factorului neurotrofic sau a mesagerului secund. În afara menţinerii conexiunilor sinaptice, NGF este necesar şi pentru supravieţuirea neuronilor maturi, după o agresiune. De exemplu, NGF are o influenţă trofică asupra neuronilor colinergici de la baza creierului şi din septul SNC. Neuronii colinergici din sept se proiectează în hipotalamus, regiune anatomică cu una dintre cele mai mari concentraţii de NGF. Transsecţiunea axonilor neuronilor colinergici septali duce la moartea a aproximativ jumătate din numărul lor. Injectarea intra-

ventriculară de NGF, imediat după transsecțiune, reduce substanțial numărul neuronilor care mor. Neuronii din nucleii bazali degenerează în număr mare în BA; administrarea NGF împiedică moartea acestor neuroni la animalele de experiență. Acest fapt ne face să presupunem că evoluția maladiei Alzheimer este favorizată de reducerea cantității de NGF sau a altui factor trofic din SNC.

Mecanismul prin care NGF împiedică moartea neuronilor adulți, după axonotomie, nu este încă cunoscut. Studiile asupra creșterii neuronilor simpatici în culturi de celule au demonstrat că degenerarea neuronală indusă de deprivarea NGF poate fi prevenită, cel puțin temporar, prin blocarea ARN sau a sintezei proteice. O interpretare a acestui fapt este că NGF reprimă sinteza proteinelor care sunt toxice pentru neuroni, de exemplu proteaza sau alte enzime.

Ideea existenței produsului unei gene care controlează exitusul neuronal provine din studiile morții celulare din alte sisteme. De exemplu, moartea limfocitelor induse hormonal și a unor neuroni de la nevertebrate depind de ARN și sintezele proteice. La viermii nematozi Caenhorabditis elegans, moartea unor neuroni este programată în cursul dezvoltării. Au fost identificate și gene care reglează supraviețuirea unora sau altor neuroni, deși structura și funcția proteinelor encodate de aceste gene nu este cunoscută. Se imaginează că gene similare sunt activate și în neuronii mamiferelor după întreruperea alimentării acestora cu factor trofic provenit de la celulele țintă.

Celulele Schwann contribuie în mod evident la regenerarea axonilor periferici. Unele traumatisme, cum ar fi strivirea unui nerv, pot realiza o transsecțiune a axonilor periferici lăsând intactă teaca din jurul lor. În cazul acestor traumatisme, teaca poate acționa ca un conductor fizic care ghidează regenerarea axonilor către țintă. Evenimentul cel mai precoce produs după lezarea nervului periferic este recrutarea macrofagelor circulante la locul leziunii. În afara fagocitării detritusurilor mielinice, macrofagele stimulează proliferarea celulelor Schwann din vecinătatea leziunii, probabil prin secretarea factorului mitogenic de creștere.

Celulele Schwann proliferate secretă numeroase proteine extracelulare (în particular laminina), care susțin extensia axonilor.

Adeziunea moleculelor exprimate pe suprafața celulelor Schwann poate și ea favoriza reexpansionarea axonilor. În cazul

neuronilor simpatici şi senzitivi, macrofagele şi celulele Schwann interacţionează pentru a contribui la restabilirea axonilor. Macrofagele care migrează la locul traumatismului eliberează o proteină, interleukina-1, care mediază interacţiunea limfocitelor din sistemul imun.

Interleukina-1 evocă rapid şi tranzient sinteza NGF lângă celulele Schwann de la locul lezat. O sinteză crescută de NGF se produce şi la nivelul celulelor Schwann, care înconjoară segmentul axonal distal degenerat. Celulele Schwann pot fi şi sursa factorului trofic din neuronii senzoriali şi simpatici afectaţi, până când aceştia îşi reiau contactele funcţionale cu celulele lor ţintă.

În mod normal, celulele Schwann, care înconjoară axonii intacţi nu sintetizează NGF. Astfel, restabilirea contactelor dintre axonii regeneraţi şi celulele Schwann duce la suprimarea sintezei NGF de către aceste celule.

Neuronii din sistemul nervos central al adulţilor au o capacitate limitată de a-şi regenera axonii săi.

Lezarea SNC este severă şi ireversibilă, datorită, în parte, şi lipsei capacităţii neuronilor centrali de a-şi regenera axonii. Totuşi, bontul proximal al axonului lezat poate da naştere unor micromuguri care în anumite cazuri sunt suficienţi pentru a restabili unele conexiuni funcţionale. Care este cauza acestei lipse de regenerare a axonilor neuronilor centrali, caracteristică atât de evidentă la neuronii periferici?

În decursul primelor faze de dezvoltare, matricea extracelulară din sistemul nervos central şi periferic conţine glicoproteine care sunt eficace în susţinerea creşterii axonului. Două din aceste proteine, laminina şi fibronectina, persistă la periferie, în timp ce la nivel cerebral şi medular (la mamifere) dispar. În acest mod, matricea extracelulară a SNC este lipsită de moleculele critice necesare regenerării axonale. Axonii care se dezvoltă conţin şi proteine intracelulare necesare unei creşteri active. De exemplu, o proteină asociată creşterii cu o greutate moleculară de aproximativ 43000, denumită GAP-43, dispare din axonii majorităţii neuronilor adulţi centrali, dar este întâlnită în neuronii din hipocamp care au capacitatea de a înmuguri axonal după leziuni traumatice. În contrast, GAP-43 este întâlnită în majoritatea neuronilor periferici adulţi. Până în prezent nu este cunoscută în totalitate funcţia GAP-43, dar inabilitatea neuronilor centrali de a sintetiza în mod

continuu această proteină, şi altele, poate contribui la proasta regenerare a axonilor adulţi din SNC. În plus, în afara lipsei moleculelor care facilitează creşterea, SNC matur poate exprima molecule care inhibă în mod activ creşterea axonilor.

Când, de exemplu, oligodendrocitele se diferenţiază, iar axonii centrali încep să se mielinizeze, aceştia sintetizează glicoproteine care reprimă activ înmugurirea axonală. Mai mult, la şobolani, anticorpii împotriva acestor molecule favorizează regenerarea axonală. Glicoproteinele inhibitoare sunt absente la nivelul celulelor Schwann, când are loc procesul de mielinizare în jurul axonilor periferici.

Apariţia cicatricelor gliale astrocitare în vecinătatea zonelor afectate împiedică şi ele regenerarea axonală. Formarea acestora este o proprietate asociată astrociţilor maturi şi nu a celor embrionari sau postnatali. Acest fapt poate fi dovedit prin secţionarea corpului calos al şobolanilor de diferite vârste. La şobolanul adult axonii nu mai traversează linia mediană la nivelul leziunii şi formează noduri de degenerescenţă neurofibrilară. Totuşi, creşterea axonilor peste linia mediană poate fi indusă experimental prin introducerea unor filtre de nitroceluloză, care conţin astrociţi imaturi. Oricum, explicaţia pierderii gradate a capacităţii neuronilor centrali de a regenera constă în pierderea moleculelor, care favorizează înmugurirea axonilor, şi în apariţia moleculelor inhibitoare. Există totuşi câteva tehnici care favorizează recăpătarea funcţiei după lezarea sistemului nervos central. Una dintre acestea se referă la grefele de nerv periferic. După cum am menţionat mediul înconjurător al axonilor senzoriali şi autonomi suportă regenerarea axonală. Aceste observaţii au dus la constatarea conform căreia, axonii centrali pot regenera mai eficace dacă sunt expuşi unui anumit mediu înconjurător. Pentru testarea acestei idei, Aguayo A. şi colab. (1991) au înlocuit ţesutul nervos central al nervului optic de la un şobolan adult cu un fragment de nerv sciatic periferic. Axonii secţionaţi ai neuronilor ganglionari din retina adultă, care în mod normal nu regenerează în nervul optic, au putut să se dezvolte în grefa realizată şi să reinerveze ţintele de la nivelul coliculilor superiori. Axonii celulelor retiniene regeneraţi au pătruns la nivelul coliculilor superiori pe o distanţă de peste 500µm şi s-au ramificat în straturile superficiale ale acestora care în mod normal primesc majoritatea proiecţiilor retiniene. Mai mult,

caracteristicile ultrastructurale ale noilor terminale formate se aseamănă cu structurile presinaptice, demonstrând că axonii regeneraţi pot penetra ţesutul sistemului nervos central şi pot forma sinapse în materia cenuşie din apropiere. Contactele sinaptice regenerate au fost detectate în coliculii superiori după mai bine de un an, arătând că aceste conexiuni sunt restaurate în mod permanent.

Aguayo A. şi colab. (1991) au confirmat şi funcţionarea acestor sinapse formate din axonii regeneraţi ai celulelor retiniene ganglionare. Astfel, s-a constatat că celulele din regiunea coliculilor superiori din apropierea locului de inserţie a grefei răspund prin excitaţie sau inhibiţie la flashuri luminoase direcţionate către retină. Deoarece formarea şi funcţia conexiunilor sinaptice dintre axonii celulelor ganglionare retiniene regenerate şi coliculii superiori au loc într-un context substanţial diferit de cel al animalelor normale, rămâne neclară măsura în care transmiterea extinderii sinaptice este tradusă într-o funcţie comportamentală şi dacă se restabileşte o anumită ordine retinotopică. Cu toate acestea, studiile demonstrează că dacă sunt capabili să ajungă în vecinătatea celulelor ţintă, axonii regeneraţi au capacitatea de a forma şi conexiuni sinaptice funcţionale.

Precizia cu care mulţi neuroni lezaţi din creierul şi măduva spinării vertebratelor inferioare restabilesc proiecţiile axonale lezate, sugerează că o acurateţă similară poate fi obţinută şi în sistemul nervos central al mamiferelor dacă poate fi indusă extensia axonilor.

Rolul neuronilor embrionari transplantaţi în creierul adulţilor. Pentru restabilirea unei funcţii a ţesutului cerebral din SNC lezat, Björklund A. şi colab. (1985) au recurs la transplantarea celulelor animale foetale sau neonatale în creierul adult. Neuronii foetali dintr-o varietate de regiuni cerebrale pot fi încorporaţi cu succes în creierul adult şi identificaţi prin substanţele neurotransmiţătoare pe care le produc. Aceste grefe pot uşura deficitele comportamentale induse experimental la şobolani. De exemplu, tulburările de mişcare determinate de lezarea proiecţiilor dopaminergice către ganglionii bazali pot fi prevenite cu ajutorul grefelor embrionare de neuroni dopaminergici. Funcţiile cognitive complexe afectate prin lezarea neocortexului şi evidenţiate prin testul labirintului sunt restabilite parţial cu ajutorul grefelor cu celule corticale embrionare.

Mecanismele de acțiune ale acestor grefe neurale sunt complexe. Unele celule transplantate eliberează transmițători la nivelul celulelor țintă de la distanță, mai mult decât o fac celulele endocrine transplantate. De exemplu, celulele dopaminergice transplantate pot elibera DA care difuzează de la nivelul celulelor transplantate și interacționează cu receptorii din apropiere. Celulele embrionare transplantate sintetizează și factori cu acțiune neurotrofică asupra celulelor cerebrale lezate. Unii neuroni transplantați realizează conexiuni sinaptice cu neuronii animalului gazdă. Moleculele embrionice aderente de suprafața celulelor grefate creează un mediu înconjurător permisiv, prin care neuronii lezați ai gazdei se pot reconecta cu țintele lor.

La unele animale adulte pot apare în creier și neuroni noi. În creierul mamiferelor, neurogeneza încetează în fazele precoce ale dezvoltării, dar ea persistă în perioada adultă a unor vertebrate cum ar fi peștii și păsările. Studiile cu ajutorul (-H) timidinei – utilizată ca marker al sintezei ADN – au relevat că la adulți, noii neuroni se nasc în zona ventriculară a telencefalului, de unde migrează prin creierul adult la distanțe considerabile. Mai mult, acești neuroni generează potențiale de acțiune și etalează potențiale sinaptice normale făcând posibilă integrarea lor în circuite neuronale. Diferențierea acestor neuroni dezvoltați tardiv este reglată probabil hormonal. Elucidarea acestui mecanism care reglează apariția și migrarea noilor neuroni în creierul adult face posibilă descoperirea existenței unor capacități similare și în creierul adult al mamiferelor, cum este cea a inducerii diferențierilor neuronale, care are capacitatea de a reface anumite circuite funcționale.

În concluzie, rolul comportamental al celulei nervoase este determinat de localizarea sa în creier și de conexiunile sale. Astfel, leziuni similare au consecințe comportamentale diferite care depind de neuronii afectați. Și reacțiile neuronale la agresiuni variază dramatic. Un neuron poate supraviețui numai atunci când poate să-și restabilească conexiunile funcționale după secționarea axonului său. În cazul în care nu-și poate restabili conexiunile cu celulele țintă, el se atrofiază și moare. Capacitatea neuronilor centrali ai mamiferelor de a-și regenera axonii lezați după diferite afecțiuni scade dramatic în stadiile postnatale precoce ale dezvoltării, după care aceasta devine săracă sau chiar inexistentă. În ultimii ani s-au semnalat progrese în patru domeni diferite de cercetare, direc-

ţionate în scopul ameliorării pierderilor devastatoare ale unor funcţii din SNC al adultului, după diferite agresiuni. Primul se referă la studiile asupra mecanismelor care stau la baza creşterii axonale rapide datorită moleculelor extracelulare şi caracteristicilor suprafeţei celulare care favorizează creşterea axonală. Aceste molecule, laminina şi fibronectina, sunt de obicei absente în sistemul nervos central matur. Inducerea reexprimării acestor molecule în mediul înconjurător al axonilor centrali lezaţi poate deveni una din căile promiţătoare ale regenerării axonale.

Al doilea domeniu este legat de factorii trofici produşi de celulele ţintă care sunt foarte importanţi în menţinerea viabilităţii neuronale. Deprivarea de aceşti factori duce la degenerarea neuronilor după diferite agresiuni. Unul dintre aceşti factori, NGF, este bine caracterizat, iar ceilalţi, deşi mai puţin cunoscuţi, au funcţii similare.

Al treilea domeniu vizează transplantarea experimentală la animale de ţesut nervos periferic, de celule gliale imature din SNC şi de neuroni embrionici, în scopul restabilirii funcţiilor perturbate. În sfârşit s-a mai constatat că la unele vertebrate nemamifere, adulte, neuronii cerebrali pot fi generaţi din celule nediferenţiate. Mecanismele care stau la baza unei astfel de diferenţieri nu sunt bine cunoscute, astfel încât nu se poate afirma dacă şi celulele din SNC adult al mamiferelor au un potenţial similar. Studiile viitoare ce vor aborda subiectul menţionat vor putea aduce date noi cu privire la această diferenţiere şi regenerare.

CAPITOLUL 4

DIAGNOSTICUL CLINIC ŞI PARACLINIC ÎN BOALA ALZHEIMER

4.1. DIAGNOSTICUL CLINIC

Se consideră că incidenţa bolii Alzheimer creşte exponenţial o dată cu avansarea în vârstă, astfel încât frecvenţa bolii la vârsta de 80 de ani este de 100 de ori mai mare decât la 50 de ani (Schoenberg B.S. şi colab., 1987), iar prevalenţa bolii creşte de la 1 la 15% între 65 şi 85 de ani (Katzman R. şi colab., 1986).

Boala Alzheimer propriu-zisă sau de tip I are debutul precoce, sub 65 de ani, şi recunoaşte un istoric familial, evoluţie mai rapidă, simptomatologie amplă şi un plus de gravitate.

Forma de tip II a bolii (debut tardiv) apare după 65 de ani, nu are un istoric familial, debutul este lent şi insidios, deteriorarea are un caracter mai general şi nu prezintă elemente clinice caracteristice faţă de alte tipuri de demenţă.

Criteriile clinice pentru diagnosticul probabil de boală Alzheimer au fost propuse de Work Group on the Diagnosis of Alzheimer's Disease şi aprobate de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) şi de Alzheimer's Disease and Related Disorders Asociation (ADRA).

Demenţa de orice tip este diagnosticată clinic în special prin declinul memoriei şi al altor funcţii psihice ca şi prin prezenţa modificărilor de comportament.

Diagnosticul pozitiv de demenţă nu poate fi realizat atâta timp cât există o alterare a nivelului de conştienţă care afectează evaluarea funcţiei cognitive. Dacă pacientul este vigil, atunci posibila invalidare cognitivă este stabilită prin compararea nivelului actual al performanţelor cu cel anterior, la care se asociază rezultatele examinării neurologice şi psihologice.

Când prezența demenței este sugerată, atunci se efectuează evaluarea clinică și paraclinică în vederea susținerii diagnosticului.

Criteriile de diagnostic ale BA vizează:

1) Diagnosticul de probabilitate:
   - absența obnubilării;
   - debut insidios, vârsta în general peste 65 de ani;
   - deficit în una sau mai multe funcții cognitive;
   - pierderea progresivă a memoriei;
   - absența tulburărilor sistemice sau a altor boli cerebrale care pot fi răspunzătoare de deficite progresive la nivel cognitiv;
   - modificarea comportamentului bazal;
   - deteriorarea capacității de a mai face față sau de a iniția activități cotidiene;
   - antecedente familiale de demență;
   - asocierea depresiei;
   - tulburări neurologice (modificarea tonusului muscular, mioclonii, tulburări de mers);
   - LCR normal;
   - EEG normal sau cu modificări nespecifice;
   - CT și IRM evidențiază atrofie corticală.
2) Diagnosticul posibil:
   - prezența unui sindrom demențial în absența altor perturbări neurologice, psihiatrice sau sistemice incriminabile;
   - deteriorare cognitiv-intelectivă progresivă.
3) Diagnosticul de certitudine:
   - prezența trăsăturilor clinice caracteristice anterior specificate;
   - modificări neuropatologice specifice (număr crescut de plăci senile și degenerescențe neurofibrilare).

Diagnosticul neuropatologic cert de boală Alzheimer utilizează criteriile lui Khachaturian Z.S. (1985), stabilite pe baza numărului de plăci senile/mm^3 dintr-un câmp microscopic simplu:

- sub 50 ani: 2 - 5 plăci senile;
- 50 - 65 ani: 8 plăci senile;
- 66 - 75 ani: 10 plăci senile;
- peste 75 ani: 15 plăci senile.

Din această perspectivă, biopsia cerebrală își dovedește utilitatea și importanța în stabilirea diagnosticului de certitudine

pentru boala Alzheimer. În absența rezultatelor biopsiei cerebrale, trebuie să fim precauți în utilizarea diagnosticului de boală Alzheimer mai ales atunci când debutul este în presenil.

Toate observațiile neuropatologice au evidențiat numărul crescut de plăci senile și degenerescențe neurofibrilare în boala Alzheimer (Tierney M.C. și colab., 1988).

În prezent, există tendința ca demența senilă și boala Alzheimer să fie analizate concomitent și aceasta în condițiile în care Forester K. și Regli F. (1980) au recomandat ca până la vârsta de 65 de ani să se aibă în vedere diagnosticul de boală Alzheimer, iar după 65 de ani diagnosticul de demență senilă de tip Alzheimer. O importanță maximă o are surprinderea manifestărilor infraclinice de boală demențială și includerea lor în etapele diagnosticului pozitiv.

Stenberg E. (1983) consideră că pentru diagnosticul clinic de boală Alzheimer sunt necesare următoarele date:

- augmentarea unei demențe primare, cu debut în presenium și evoluție progresivă;
- asocierea unor semne neurologice de focar;
- afazie, apraxie, agnozie;
- modificări morfopatologice evidențiate prin investigațiile paraclinice (CT, IRM).

4.1.1. MANIFESTĂRI CLINICE

Tulburări psihiatrice

Observațiile clinice au evidențiat că, în general, pacienții cu boala Alzheimer prezintă unele manifestări premonitorii:

- accentuarea sau agravarea unor trăsături premorbide ale personalității, în special în sfera afectivității (labilitate exacerbată, impresionabilitate, irascibilitate, excitabilitate);
- declinul performanțelor profesionale și dificultăți de a face față exigențelor obișnuite ale activității;
- strategii proprii de disimulare a aspectelor de mai sus.

Din acest moment, este necesară o observare clinică de cel puțin șase luni pentru a se preciza dacă pacientul este în situația de a dezvolta o afecțiune degenerativă a sistemului nervos central.În această etapă, trebuie să se aibă în vedere că, în principiu,

BA apare în presenium, debutul tipic este insidios şi adesea exteriorizat după procese infecţioase, posttraumatice, toxice sau chiar evenimente psihostresante (debut pseudoneurasteniform cu elemente depresive reactive). În perioada de stare, tulburările psihiatrice devin evidente şi de multe ori semnalul de alarmă îl constituie virajul comportamental.

Berrios G. (1989) consideră că există patru cauze posibile ale apariţiei tulburărilor psihiatrice în BA:

- un episod confuzional intercurent;
- dezinhibiţia funcţiilor corticale, ceea ce determină exteriorizarea simptomatologiei;
- fondul patoplastic al personalităţii;
- coexistenţa a două condiţii psihopatologice (mai puţin probabil).

Importanţa cuantificării tulburărilor psihiatrice în diagnosticul BA a fost semnalată de toate cercetările efectuate până în prezent (Burns A., 1992). Astfel, simptomatologia clinică din boala Alzheimer a fost sistematizată pe două domenii: cognitiv şi non-cognitiv.

A. *Simptomatologia cognitivă* se referă la tulburările din sfera atenţiei, memoriei, orientării temporalo-spaţiale, limbajului, calculului şi praxiei.

Tulburarea cognitivă se agravează progresiv, corelându-se cu creşterea severităţii bolii. În boala Alzheimer relaţionarea între tulburările menţionate este în general diferită faţă de alte manifestări în care acestea apar. Astfel, capacitatea de concentrare a atenţiei este diminuată şi în diferitele stadii ale anxietăţii, dar în absenţa unui deficit important de memorie şi orientare; traumatismul cranio-cerebral poate determina şi el un sindrom amnestic, dar în condiţiile în care capacităţile cognitiv-intelective rămân nemodificate. Aceste funcţii cognitive sunt pierdute în BA într-o manieră monotonă şi după un model aproape identic de diminuare progresivă (Reisberg B. şi colab., 1992).

Afectarea memoriei de scurtă durată se situează printre primele manifestări clinice ale bolii Alzheimer. Debutul deficitului mnezic este insidios, iar severitatea lui creşte progresiv. Evocarea evenimentelor recente este deficitară datorită scăderii capacităţilor asociative şi de achiziţionare a informaţiilor noi. Iniţial, tulburările de memorie sunt reliefate, cel mai adesea, de modificările care

apar în viaţa cotidiană: repetarea de mai multe ori a aceleiaşi întrebări şi uitarea unor informaţii recente. Reacţia pacientului faţă de aceste evenimente este foarte variabilă. Uneori, deficitul este conştientizat şi apar tulburările anxioase şi depresive, ajutorul anturajului este acceptat. Alteori, bolnavii au un comportament anozognozic, confabulator şi, neavând conştiinţa tulburărilor, refuză în mod iritabil orice ajutor. Cu cât boala evoluează, cu atât se constată mai frecvent apariţia confabulaţiilor mnestice, a ecmneziei şi a anecforiei, favorizându-se instalarea dezorientării temporalo-spaţiale. Toate aceste tulburări devin pregnante la schimbarea mediului sau în prezenţa unor factori solicitanţi, cu caracter de noutate.

Tulburările de memorie din boala Alzheimer se explică prin existenţa unor consistente modificări neuropatologice în special la nivelul regiunii hipocampice incluse în circuitul Papez al memoriei, iar neurotransmisia colinergică, fiind strâns legată de funcţia mnezică, este cel mai interesată. De aceea, în majoritatea cazurilor de demenţă Alzheimer, tulburările de memorie au un caracter organic, ceea ce le diferenţiază cantitativ şi calitativ de cele ale subiecţilor normali în vârstă sau care prezintă tulburări de dispoziţie. Faţă de aceştia, subiecţii cu tulburări de memorie organică au performanţe inferioare.

Tulburările de memorie din boala Alzheimer sunt complexe şi recunosc mecanisme diferite, funcţie de structurile cerebrale afectate: hipocamp şi nucleul bazal Meynert (Morris R.G. şi colab., 1986).

Tulburarea de memorie izolată, când este sesizată, trebuie corelată cu aspectele prezentate, fără a exclude posibilitatea ca ea să reprezinte o formă de debut monosimptomatic al bolii. De asemenea, în unele cazuri, la subiecţii vârstnici, sindromul amnestic poate rămâne izolat mai mulţi ani contribuind, progresiv, la apariţia unui tablou presbiofrenic apropiat de cel korsakovian.

Amnezia globală permanentă a fost şi ea corelată cu atrofia hipocampică pe baza examinărilor IRM (Kritechevsky L.R. şi colab., 1993).

Tulburările mnezice din fazele iniţiale ale bolii Alzheimer pot fi surprinse de examenul clinic coroborat cu rezultatele obţinute prin testele psihometrice.

Tulburările de limbaj din boala Alzheimer sunt o componentă importantă a declinului cognitiv.

În prezent, se acceptă ideea că afecţiunea poate debuta prin unele tulburări de limbaj (anomie, parafazie, logoclonii, ecolalie, disartrie) înainte de a dezvolta o afazie netă.

Studiul lui Kertesz A. şi colab. (1986), pe un lot de subiecţi cu BA, a evidenţiat că la aceştia afazia Wernicke şi afazia mixtă transcorticală sunt de aproximativ două ori mai frecvente decât afazia Broca.

Toate observaţiile clinice au concluzionat că gradul de afectare a limbajului se corelează cu durata bolii. S-a mai remarcat că scris-cititul sunt mai sever afectate decât limbajul oral.

Modalitatea specifică de perturbare a limbajului în boala Alzheimer cu afectarea importantă a operaţiunilor semantice şi a performanţelor memoriei verbale şi neverbale ne oferă cheia organizării cerebrale a limbajului şi memoriei. Astfel, studiile neuropatologice ale acestor pacienţi au evidenţiat depopulări neuronale atât la nivelul zonelor cerebrale vechi din punct de vedere filogenetic care deservesc memoria, cât şi la nivelul zonelor asociative, terţiare, care deservesc operaţiile semantice şi cogniţia nonverbală. Observaţiile contrastează cu localizarea perisylviană a focarelor secundare accidentelor vasculare cerebrale ischemice, care produc atât pierderea sintaxei şi fonologiei, cât şi sindroame afazice. În boala Alzheimer, operaţiile cognitive şi semantice pot fi afectate independent de funcţiile sintactice fonemice, ele având un corespondent anatomic mult mai extins la nivel cerebral şi în special la nivelul sistemului limbic.

Kertesz A. şi colab. (1986) consideră că în boala Alzheimer deteriorarea limbajului parcurge mai multe etape: anomie, afazie senzorială transcorticală, afazie Wernicke şi afazie globală.

Frecvent dispraxiile apar după vârsta de 55 de ani şi se manifestă sub diferite forme: constructivă (cu care poate debuta boala; debut monofocal), ideativă, motorie, a îmbrăcatului şi a mersului. Aceste tulburări le preced pe cele de limbaj.

Legat de tulburările din sfera cognitivă sunt de semnalat modificările în desfăşurarea activităţilor cotidiene: dificultăţi în administrarea banilor, efectuarea cumpărăturilor, incapacitatea de a se îmbrăca adecvat şi independent etc.

O serie de studii efectuate în ultimii ani ne permit cunoaşterea relativ precisă a evoluţiei temporale a bolii Alzheimer. Reisberg

B. şi colab. (1989, 1992) au sistematizat această evoluţie în următoarele şapte stadii:

1) Absenţa obiectivă sau subiectivă a diminuării abilităţilor funcţionale; acestea sunt intacte faţă de performanţele din ultimii ani (5 - 10);
2) Diminuarea subiectivă a funcţionalităţii fără o scădere obiectivă a performanţelor în activitatea socio-profesională; acuzele cele mai frecvente sunt reprezentate de tulburările mnezice şi vizează uitarea locului unde au fost plasate diferite obiecte;
3) Diminuarea funcţională obiectivă suficient de severă pentru a afecta activităţile socio-profesionale. În acest stadiu. individul începe să uite lucruri importante şi se află în imposibilitatea de a-şi finaliza activitatea profesională sau de a realiza sarcini complexe. În consecinţă, apare fenomenul de restrângere a acestora. Stadiului îi corespunde diagnosticul de boală Alzheimer incipientă şi are un scor cuprins între 29-20 pe scala MMS (Mini Mental State, Folstein M. şi colab., 1975);
4) Diminuarea funcţională suficient de severă pentru a afecta capacitatea de a rezolva sarcini cotidiene. La acest nivel, subiecţii au dificultăţi de calcul, dar deprinderile de autoservire şi autoîngrijire sunt conservate. Acestui stadiu îi corespund un scor pe scala MMS cuprins între 19-15 şi diagnosticul clinic de boală Alzheimer uşoară; se recomandă ca pacienţii să beneficieze de asistenţă specializată;
5) Deficit în alegerea şi purtarea adecvată a ţinutei vestimentare. În acest stadiu, aparţinătorii trebuie să-i ajute pe bolnavi să-şi aleagă ţinuta vestimentară în conformitate cu anotimpul şi momentul zilei. Diagnosticul clinic corespunzător este de boală Alzheimer moderată, iar scorul MMS este între 14-6;
6) Pierderea deprinderilor de autoîngrijire şi autoservire:
   6.a) Pierderea deprinderii de a se îmbrăca independent (apraxia de îmbrăcare);
   6.b) Pierderea deprinderilor igienice;
   6.c) Pierderea capacităţii de a utiliza adecvat obiectele grupului sanitar;
   6.d) Incontinenţă urinară;
   6.e) Incontinenţă fecală.

Scorul pe MMS este cuprins între 5-0, iar diagnosticul clinic corespunzător acestor substadii este de boală Alzheimer accentuată;

7) Pierderea limbajului şi a capacităţii de a se deplasa:
   7.a) Incapacitatea de a comunica în propoziţii complete, volumul vocabularului este limitat la şase cuvinte;
   7.b) Vocabularul inteligibil este limitat la un singur cuvânt;
   7.c) Tulburări de mers: mers cu paşi mici, târşâiţi, laterodeviaţii şi tendinţă la retropulsiune;
   7.d) Incapacitatea ortostatismului;
   7.e) Incapacitatea de a zâmbi, dar cu posibilitatea de a prezenta grimase;
   7.f) Incapacitatea de a-şi susţine independent capul.

Diagnosticul clinic este de BA severă, iar scorul evaluărilor neuropsihologice este zero. Se consideră că boala Alzheimer evoluează după acest model, indiferent de sex sau dacă debutul ei este înainte de 50 de ani sau după 85 (Reisberg B. şi colab., 1989).

B. *Simptomatologia noncognitivă*, comportamentală, este de mult timp recunoscută ca fiind componenta integrală a prezentării clinice din boala Alzheimer. Ea a fost sesizată încă din 1907, când Alöis Alzheimer a prezentat pentru prima dată caracteristicile bolii ce avea să-i poarte numele. După DSM-III-R, modificările în sfera comportamentală sunt trăsături importante în definirea demenţelor degenerative primare.

Raportul U.S. Department of Health Human Services (1984) a însumat simptomatologia comportamentală din boala Alzheimer, specificându-se apariţia comportamentului obsesional, halucinator, a anxietăţii, depresiei şi a ideaţiei paranoide. Raportul a evidenţiat variabilitatea acestor manifestări în timpul evoluţiei bolii.

Studiul lui Reisberg B. şi colab. (1987) evidenţiază prezenţa a şapte categorii majore de tulburări comportamentale, însumând 25 de simptome care apar frecvent în BA.

1) Ideaţia delirantă sau paranoidă este justificată de faptul că pacienţii cu BA îşi pierd capacitatea mnezică de localizare temporalo-spaţială. Diferitele studii evidenţiază prezenţa acestor tulburări în 10% din cazuri (Birkett D., 1972); 73% (Leuchter A. şi colab. 1975); 16% (Burns A., colab. 1990). Ideile delirante au fost asociate atât cu stadiile timpurii şi medii, cât şi cu cele tardive ale bolii. Cummings J. (1985) a sugerat că în BA există mai frecvent

următoarele patru tipuri de tematică delirantă: simplă, persecutorie, de grandoare și asociate deficitelor neuropsihologice.

Burns A. și colab. (1990) au semnalat prezența suspiciozității și a ideilor delirante de prejudiciu material.

Examenul CT efectuat la bolnavii care prezentau delir sistematizat a evidențiat microventriculie și calcificări frecvente în ganglionii bazali. Alte tipuri de delir, cum ar fi sindromul Capgras, au fost de asemenea remarcate la acești bolnavi.

Sindromul Capgras – situat la interfața dintre neurologie și psihiatrie – este considerat o agnozie de identificare; el nu comportă nici tulburări perceptuale, nici tulburări amnestice, apreciindu-se că este un delir de identificare a persoanelor din mediul apropiat (false recunoașteri, iluzia Fregoli, sindromul de intermetamorfoză) grefat pe o prosopagnozie după modelul somatoparafreniei Gerstmann.

Manifestări similare sindromului Capgras se pot întâlni în debutul BA. Acestea se pot corela cu leziunile inițiale de la nivelul complexului hipocampo-amigdalian. Falsele recunoașteri sunt banale și uneori pacientul se identifică cu o altă persoană fie prezentă, fie văzută la televizor (sindromul dublului subiect; Ellis H.D. și colab., 1990; Luanté și colab., 1993).

Cummings J. și colab. (1990) au emis patru ipoteze incriminabile în apariția tulburărilor delirante din boala Alzheimer:

– tentativa logică a pacientului de a-și înțelege mediul;
– sunt secundare modificărilor de dispoziție;
– reprezintă un diagnostic de coincidență;
– sunt corelabile cu substratul bolii.

Ultima ipoteză pare a fi cea mai plauzibilă, avându-se în vedere că tulburările delirante au fost descrise în special la bolnavii cu disfuncție temporalo-limbică. Se consideră că aceste manifestări sunt polimorfe în special la bolnavii de sex feminin.

Reisberg B. și colab. (1987) și Burns A. și colab., (1990) au descris tulburări în conținutul gândirii, dar care nu au atins intensitatea delirantă.

2) Halucinațiile sunt considerate a fi mai puțin frecvente decât tulburările delirante și, în general, autorii nu fac o distincție fundamentală între forma lor auditivă și cea vizuală. Frecvența cea mai ridicată a acestor tulburări senzoriale a fost raportată în studiile lui Rabins P. (1982), care le-a identificat în 42% din cazuri. Nici

acest autor nu diferențiază cele două tipuri de halucinații. Excluzând episoadele confuzionale, Burns A. și colab. (1990) au raportat existența halucinațiilor vizuale în 13% din cazuri și a celor auditive în 10% din cazuri. Puține studii au examinat corelația între halucinații și alte trăsături ale demenței. Se pare că nu sunt diferențe în funcția cognitivă la pacienții cu sau fără halucinații, dar există dovezi că pacienții cu aceste tulburări senzoriale se deteriorează mai repede (Burns A., colab., 1990 b).

Prezența halucinațiilor olfactive (cacosmia) se corelează cu pierderea neuronilor olfactivi centrali.

Etiologia halucinațiilor din boala Alzheimer este obscură; prezența lor poate indica o afecțiune concomitentă (confuzie acută) sau eventual poate fi corelată cu substratul neuropatologic al bolii. Deficitele senzoriale sunt cunoscute ca determinând halucinații la vârstele înaintate și o asociere a acestora a fost corelată cu patologia oculară (Berrios G. și colab., 1985).

Degenerescențele nervului optic și ale celulelor ganglionare retiniene constituie una din explicațiile posibile ale tulburării funcției vizuale (acuitate vizuală, câmp vizual, culoare) observate la unii pacienți cu această boală (Curcio C.A. și colab., 1993).

3) Simptomatologia depresivă însoțește frecvent manifestările clinice din BA și în principal este considerată de natură reactivă. Comparativ cu alte manifestări psihiatrice, tulburările depresive apar mai devreme în evoluția bolii și par a fi legate atât de conștientizarea acesteia cât și de refuzul ideii de a fi bolnav. Nu sunt dovezi care să sugereze că depresia contribuie la creșterea incidenței demenței primare la bătrâni, deși sunt lucrări (Hederson A. și colab., 1989) care apreciază că tulburările depresive apar cu 10 ani înaintea debutului demenței. În acest sens, ele pot fi considerate un factor de risc semnificativ pentru demență. De asemenea, aproximativ 10% din pacienții cu demență primară au un trecut de depresie față de grupul de control (Agbayewa M., 1986).

Tulburările depresive au fost evaluate într-o serie de studii (Burns A., 1991), ele fiind sesizate într-un procentaj cuprins între 0,0 – 86% (Merriam A. și colab., 1988). Se apreciază că sindromul depresiv este mai puțin specific față de simptomele depresive (Wragg R., Jeste D., 1989).

Posibilitatea unor subtipuri de demență bazate pe prezența sau absența depresiei rezultă și din unele studii care au evaluat

modificările neuropatologice la cazurile cu BA însoţite de tulburări depresive.

În clinică sunt cunoscute patru tipuri de sindroame asociind depresie şi demenţă (Feinberg T. şi Goodman B., 1984):

Tip I: depresia se prezintă ca o demenţă (pseudodemenţa depresivă);
- modul de prezentare a pacientului evocă demenţa;
- examenele neuropsihologice nu evidenţiază un deficit intelectual;
- examenul clinic efectuat în dinamică, bilanţul neuropsihologic şi testul la dexametazonă sunt în favoarea unei tulburări afective;
- tulburările clinice sunt reversibile sub tratament cu antidepresive.

Tip II: depresie cu un sindrom demenţial secundar (sindromul demenţial al depresiei);
- prezentarea generală a pacientului este a unui depresiv;
- examenele clinice şi neuropsihologice permit obiectivarea unui deficit al funcţiilor intelectuale;
- o tulburare afectivă este regăsită;
- tulburările psihice sunt reversibile sub tratament antidepresiv.

Tip III: demenţa se prezintă ca o depresie (pseudodepresia demenţială);
- pacientul se prezintă ca un deprimat;
- examenul clinic şi evaluările obiectivează o tulburare a funcţiilor intelectuale; bilanţul paraclinic este în favoarea unui substrat organic (EEG, CT);
- examinările clinice şi scalele de evaluare nu evidenţiază o tulburare afectivă;
- sindromul poate fi sau nu reversibil, în funcţie de etiologia demenţei.

Tip IV: demenţa cu depresie secundară (sindromul depresiv al demenţei);
- pacientul se prezintă ca un dement;
- istoricul clinic, examenele clinice şi neuropsihologice, testul la dexametazonă sunt în favoarea unei tulburări afective;

- bilanţul clinic general confirmă şi un proces demenţial;
- sindromul poate fi sau nu reversibil, funcţie de etiologia demenţei.

În BA unde modificări ale activităţii 5 – HT au fost evocate, antidepresivele serotoninergice pot ameliora unele tulburări de comportament manifest în această afecţiune.

Zubenko G. şi colab. (1988) au arătat că bolnavii demenţiaţi cu depresie au mai multe modificări neuropatologice semnificative în substanţa nigra şi locus coeruleus, în timp ce Zweig R. şi colab. (1988) au constatat că tulburările afective s-au corelat mai mult cu fenomenul de depopulare neuronală din locus coeruleus.

Modificările neurochimice pot fi şi ele incriminate în etiopatologia depresiei (disfuncţia sistemelor serotoninergice şi noradrenergice).

Unele tulburări depresive cu debut tardiv prefigurează adesea o deteriorare ireversibilă spre demenţă.

La persoanele de peste 65 ani, fenomenele depresive sunt prezente în 22% din cazuri, aşa încât există o probabilitate ridicată ca depresia, confuzia sau demenţa să afecteze pacientul în vârstă. De aceea, este important de ştiut că în aceste cazuri există de cele mai multe ori o combinaţie de posibilităţi:

- stările confuzionale pot complica o demenţă datorită unui substrat somatic patologic evolutiv, alcoolului sau drogurilor;
- demenţa în stadiile ei iniţiale poate fi mascată de tulburări depresive;
- în evoluţie, tulburările depresive pot atinge o intensitate crescută şi să sugereze astfel o falsă demenţă (pseudo-demenţele depresive).

În sfârşit, particularităţi clinico-terapeutice sunt conferite de depresiile iatrogene. Drogurile antihipertensive (rezerpina, α – metildopa, clonidina, guanetidina) sunt cele mai incriminate, iar în prezent se apreciază că sunt peste 200 de produse medicamentoase care pot precipita un episod depresiv. Nijdam S.J. (1990) a sesizat că de multe ori neurolepticele şi tranchilizantele induc un episod depresiv. Eventualitatea unor tulburări depresive iatrogene trebuie avută în vedere la pacienţii cu BA care utilizează droguri cu potenţial depresant.

4) Tulburările de dispoziţie de tip expansiv nu cunosc o anumită specificitate pentru BA. Astfel, frecvenţa lor în această boală este cuprinsă între 13 - 15%.

Burns A. şi colab. (1990) au concluzionat că tulburările de dispoziţie de tip expansiv nu par să se coreleze cu deteriorarea funcţiei cognitive. Ele s-au corelat cu mărimea scizurii interemisferice, evidenţiată de examenul CT, şi pot fi asociate cu sindromul moriatic de lob frontal.

Prezenţa tulburărilor de dispoziţie şi specificitatea acestora pentru BA rezultă şi din studiul statistic realizat de Robin E. şi colab. (1989) (vezi tabelul nr. 6).

5) Deşi nu au caracter de specificitate în boala Alzheimer, tulburările anxios-fobice apar uneori (manifestări care amintesc de sindromul Godot), ca şi teama bolnavilor de a fi lăsaţi singuri. Anxietatea poate fi fundalul pe care evoluează celelalte tulburări psihopatologice.

6) Modificările de personalitate sunt considerate a fi cele mai timpurii şi mai frecvente în BA (Pery S. şi colab., 1988). Aceste tulburări sunt extrem de diverse: dezinhibiţie psihică, egocentrism, limbaj vulgar etc. Majoritatea autorilor au constatat că evaluarea tulburărilor de personalitate nu se corelează cu gradul de severitate al demenţei, ceea ce sugerează că ele sunt relativ independente de procesul biologic al bolii.

Modificările de comportament ca simptome psihiatrice au atras atenţia majorităţii cercetătorilor. Cel mai frecvent sunt citate: părăsirea domiciliului, vagabondajul, dromomania. Tentativele de control al acestor manifestări determină fenomene coleros-infracţionale.

Agitaţia psihomotorie este prezentată în unele cazuri cu demenţă Alzheimer. La bărbaţi ea se corelează cu ideaţia paranoidă, iar la femei cu depresia, tulburările delirant-halucinatorii şi insomnia (Cohen D. şi colab., 1993).

Tery L. şi colab. (1988) au sezizat prezenţa labilităţii emoţionale la o treime din bolnavii cu BA şi au remarcat că aceasta este de două ori mai frecventă în formele accentuate ale bolii.

Activitatea lipsită de scop (abulia cognitivă), cât şi repetarea stereotipă a unor acţiuni sunt caracteristice pentru boală.

Unele tulburări de comportament tind să se asocieze cu gradul de severitate al bolii. Astfel, la majoritatea cazurilor s-a remarcat că agresivitatea verbală şi fizică, cât şi pierderea controlului sfincterian sunt specifice formei accentuate a bolii (Burns A. şi colab. 1990 b).

Prezenţa sindromului Klüver-Bucy a fost semnalată atât la bolnavii cu Alzheimer cât şi la cei cu Pick.

TABELUL NR. 6. Simptomele afective la pacienţii cu boala Alzheimer în 18 studii randomizate

Nr.	Studiu	Nr. subiecţi		Dispoziţie		Metode de diagnostic	
		a.	b.	Depresiva	Expansiva	a.	Tulb. de dispoziţie
1	ROTHSCHILD (15)	31	29	MID:4/29 (14%)	a:1/31 (3%)	PATOLOGIC	CLINIC
2	SIM & SUSSMAN (16)	22	24	a:12/22 (55%) b:11/24 (46%)	a:1/22 (5%) b:4/24 (46%)	PATOLOGIC	CLINIC
3	ROSENSTOCK (17)	11	0	4/11 (36%) c, d	–	CLINIC	CLINIC
4	BIRKETT (18)	10	14	1/10 (10%) c, e	–	PATOLOGIC	SCALA PROPRIE
5	NOTT & FLEMINGER (19)	15	20	a:7/15 (47%) b:3/20(15%)	–	CLINIC	CLINIC
6	LISTON (20)	46	4	TOTAL:23/50 (46%) DEBUT: 15/50 (30%) DG:8/50 (16%)	–	CLINIC	CLINIC
7	RON ŞI COLAB. (21)	33	0	30%	–	CLINIC	CLINIC
8	BALLINGER ŞI COLAB. (22)	77	23	42% IDEI DEPRESIVE 11%	8% –	CLINIC	SCALA GOLDBERG
9	REIFLER ŞI COLAB. (13)	60	25	17/85 (20%)	–	DSM III	RDC
10	BUCHT & ADOLFSSON (23)	18	20	a: 11% MID: 0%	a:17% MID:5%	CLINIC	CPRS
11	KNESEVICH ŞI COLAB. (11)	30	0	a: 0%	–	CLINIC	SCALE ZUNG HAM-D
12	KRAL (24)	40	0	6/40 (15%), c	–	CLINIC	CLINIC
13	ROSEN ŞI COLAB. (25)	27	0	–	–	CLINIC	SCALA PROPRIE

Nr.	Studiu	Nr. subiecți		Dispoziție		Metode de diagnostic	
		a	b	Depresiva	Expansiva	a	Tulb. de dispoziție
14	BERIOS (26)	74	26	–	a: 10/74 (14%) b: 1/26 (4%)	CLINIC	CLINIC
15	REDING ȘI COLAB. (27)	99	57	a: 19% c b: 9% c	– –	CLINIC	DSM III
16	CUMMINGS ȘI COLAB. (10)	30	15	a: 5/30 (17%) MID: 9/15 (60%) a: 0/30 (0%) c MID: 4/15 (27%) c	– – – –	DSM III	DSM III SCALA HAM-D
17	LAZARUS ȘI COLAB. (12)	44	0	a: 40%	–	CLINIC	SCALA HAM-D
18	MERRIAM ȘI COLAB. (28)	175	0	152/175 (87%) 150/175 (86%)	– –	–	–

LEGENDA:

- a = Boala Alzheimer
- b = Alte demențe
- c = Depresia ca boală
- d = Unul bipolar și trei depresie unipolară
- e = Bipolar
- Dg = Diagnostic
- MID = Demență multiinfarct

Tery L. şi colab., 1989 au remarcat prezenţa bulimiei la o cincime din bolnavi, dezinhibiţia sexuală a fost sesizată în 17% din cazuri, iar corelaţiile anatomo-clinice au evidenţiat că atrofia lobului temporal se asociază cu agresivitatea. Burns A. şi colab. (1990 b) confirmă această observaţie, stabilind corelaţii atât între agitaţia psihomotorie şi dimensiunea mărită a scizurii sylviene, cât şi între hiperoralitate şi atrofia fronto-occipitală şi ventriculomegalie. Bolnavii cu cel puţin o trăsătură a sindromului Klüver-Bucy au mult mai probabil o atrofie a lobului temporal. În acest sens, Cummings J. şi Victoroff J. (1990) au sistematizat tulburările de comportament în tulburări ale somnului, apetitului, activităţii sexuale şi psihomotorii. Autorii consideră aceste tulburări ca fiind secundare leziunilor neuropatologice şi modificărilor neurochimice specifice pentru BA.

7) Tulburările de somn pot fi rezultatul modificărilor cognitive, energetice şi motorii care apar în evoluţia bolii. Problema cea mai frecventă la aceşti bolnavi este multipla fragmentare a somnului nocturn şi creşterea perioadelor de adormire în timpul zilei.

Tulburările de somn şi ale ritmului somn-veghe sunt manifestări clinice curent observabile la aceşti bolnavi. Când se asociază cu celelalte manifestări, ele reprezintă una din cauzele instituţionalizării pacienţilor.

Tulburările hipnice par a fi întreţinute de frecventele interferenţe crepusculare, considerate a fi emergente sau exacerbări ale unor teme delirante care apar în special în cursul după-amiezii sau nopţii şi dispar ziua (Vitello M.V. şi colab., 1992).

În general se admite că apariţia tulburărilor de comportament şi somn în cursul primului an de evoluţie a bolii este un factor predictiv al unei rapide deteriorări cognitive. Aceeaşi corelaţie se poate stabili cu ideaţia paranoidă, tulburările activităţii şi apariţia primelor semne neurologice. În acelaşi timp s-a constatat că halucinaţiile survin independent de gravitatea alterărilor cognitive (Mortimer J.K. şi colab., 1992).

În 40% din cazurile cu BA, şase din cele şapte categorii de tulburări menţionate sunt prezente. Tulburările halucinatorii apar în 25% din cazurile cu BA aflate în acelaşi stadiu de boală, iar simptomatologia discomportamentală este prezentă pe tot parcursul bolii.

Este dificil de stabilit o corelaţie între stadiul de evoluţie a bolii şi apariţia simptomatologiei comportamentale. Astfel, ideaţia delirantă ca şi tulburările hipnice apar mai frecvent în stadiul cinci de boală, dar pot fi sesizate şi în celelalte stadii.

Tulburările de dispoziţie, ale activităţii cât şi agresivitatea apar cel mai frecvent în stadiul şase, dar fără a se constitui într-o regulă. Simptomele comportamentale apar însă în asociaţie, ca un sindrom distinct în evoluţia bolii, fiind independente de evoluţia simptomelor cognitive. Caracterul specific al acestei simptomatologii, prin gradul ei de periculozitate, atât pentru bolnavi, cât şi pentru aparţinători, determină instituţionalizarea bolnavilor.

Relaţionarea tulburărilor amintite cu modificările neurochimice pare a fi cea mai probabilă. Diminuarea binecunoscută a funcţiei colinergice este o dovadă a modificării sistemelor de neurotransmiţători: 5-HT şi NA (Lawlor B.A., 1990). Se poate afirma că simptomele comportamentale din boala Alzheimer sunt rezultatul modificării echilibrului acestor sisteme. În acest sens devine importantă sesizarea primelor manifestări comportamentale ale bolii care pot oferi bazele viitoarei strategii terapeutice. Astfel, Ritchie K. şi colab. (1992), analizând 147 de cazuri cu boala Alzheimer, au grupat primele simptome observate de familie astfel: (vezi tabelul nr.7):

TABELUL NR. 7 (după Ritchie K. şi colab., 1992)

FUNCŢIA	SIMPTOMUL	FRECVENŢA
MEMORIE	– uită numele persoanelor, ale obiectelor, ale evenimentelor: – uită evenimente recente: – uită ce trebuie să facă: – uită cum se prepară masa.	32 5 9 1 32%
LIMBAJ	– diminuarea severă a bagajului lexical: – dificultăţi de înţelegere.	1 4%
ANALIZA VIZUOSPAŢIALĂ	– dezorientare spaţială: – dezorientare temporală: – dificultăţi de îmbrăcare: – dificultăţi de a conduce: – dificultăţi de a-şi administra banii: – dificultăţi de a scrie.	11 10 1 5 3 1 21%
PERSONALITATE/ DISPOZIŢIE	– depresie: – anxietate: – tulburări de comportament: – impenetrabilitate: – agresivitate: – fatigabilitate: – confabulaţii: – idei persecutorii.	28 2 14 4 9 1 2 3 43%

Acest studiu reliefează caracterul eterogen al manifestărilor precoce din BA.

Cele două domenii simptomatice (cognitiv şi noncognitiv) diferă în direcţii fundamentale. Tulburările cognitive sunt cel mai adesea concomitente cu progresia bolii şi ele pot fi corelate cu gradul de severitate al acesteia. Tulburările noncognitive (comportamentale) nu sunt prezente în totalitatea lor în boala Alzheimer; severitatea şi frecvenţa apariţiei lor atinge maximul înainte de stadiul final al bolii.

Simptomatologia cognitivă pare a fi secundară modificărilor generalizate din SNC, iar cele noncognitive sunt corelabile cu disbalansul din neurotransmisie. Acest fapt este deosebit de important pentru adoptarea unei strategii terapeutice.

Simptomatologia psihiatrică reprezintă un aspect important al tabloului clinic din boala Alzheimer şi din demenţele de altă etiologie. Recunoaşterea simptomelor psihiatrice are o valoare deosebită pentru stabilirea diagnosticului precoce al bolii. În acest sens, modificările de comportament şi tulburările de personalitate au o importanţă particulară. Evaluarea corectă a tulburărilor psihiatrice permite diagnosticul pozitiv de certitudine şi diferenţierea celorlalte tipuri de tulburări de invalidare cognitivă, astfel că ea capătă o valoare crucială.

Tulburări neurologice

Acestea au la bază substratul organic şi nu sunt uşor de diferenţiat şi corelat cu stadialitatea bolii. De asemenea, este dificil de stabilit o anumită corelaţie între unele semne neurologice şi o anumită formă de afecţiune degenerativă. Acesta este motivul pentru care biopsia cerebrală are o indicaţie strictă în diferenţierea bolii Alzheimer de boala Pick şi Creutzfeldt-Jakob.

În primele stadii ale BA sunt depistate semne minore piramidale şi extrapiramidale la care în evoluţie sunt asociate:

- tulburări ale limbajului (anomii, afazii etc.);
- apraxii;
- agnozii;
- tulburări ale echilibrului şi mersului;
- crize comiţiale fără modificări tipice pe EEG.

Apariţia semnelor extrapiramidale în evoluţia BA este o eventualitate recunoscută (facies imobil, hipertonie, akinezie). Tremorul de repaus este foarte rar întâlnit la aceste cazuri. În boala Alzheimer cu sindrom extrapiramidal au fost evidenţiate leziuni în substanţa neagră specifice bolii Parkinson. În parkinsonismul postencefalitic nu se evidenţiază corpusculii lui Lewy în substanţa neagră, ci numai degenerescenţele neurofibrilare. Deci, poate exista o simplă coincidenţă între cele două afecţiuni sau această eventualitate este în raport cu leziuni corticale mai mult sau mai puţin importante. Uneori, boala Alzheimer se poate asocia cu o autentică boală Parkinson, cu importante leziuni la nivelul substanţei negre şi locus coeruleus (Lechevalier B. şi colab., 1988).

Încă din stadiile timpurii ale bolii există posibilitatea să fie sesizată prezenţa reflexelor patologice: reflex de prehensiune şi urmărire forţată, reflex de masticaţie, mişcări stereotipe orolinguale.

În stadiile finale bolnavii prezintă reflexul de supţiune, mutism, amimie şi devin gatoşi.

4.2. EVALUAREA NEUROPSIHOLOGICĂ ÎN BOALA ALZHEIMER

Deteriorarea progresivă înregistrată la nivelul întregii personalităţi sau al subsistemelor acesteia reprezintă caracteristica esenţială a bolii Alzheimer. Deteriorarea vizează în principal funcţiile intelectuale, ea putând fi evaluată cantitativ cu ajutorul testelor psihologice, prin raportare la „normalitatea funcţională". Procesul de reducere progresivă a randamentului funcţiilor intelectuale, consecutiv senescenţei normale şi patologice, este cuantificat sub forma indicelui de deteriorare cognitivă.

Reflectând eficienţa cognitivă, valoarea indicelui de deteriorare nu trebuie interpretată mecanic, ci în strânsă corelaţie cu informaţiile, atât despre nivelul de instrucţie şi educaţie, cât şi cu cele despre funcţiile mnezice, prosexice şi instrumentale ale individului.

Senescenţei normale îi este specifică diferenţa progresivă, în limite tolerabile, dintre performanţele la probele verbale (care nu diminuează cu vârsta) şi cele nonverbale (care diminuează cu vârsta). Depăşirea cu mult peste limitele admise de vârsta cronologică a diferenţei dintre rezultatele la cele două serii de aptitudini este specifică pentru îmbătrânirea patologică.

În demențe, cele mai afectate sunt procesele cognitive, care permit cunoașterea prin diferențiere, identificare, clasificare, abstractizare, generalizare, interpretare, explicare, luare de decizii. Afectarea unei singure verigi antrenează perturbarea întregului proces de cunoaștere, ceea ce se reflectă semnificativ în activitatea profesională, socială, necesară desfășurării vieții cotidiene, precum și în relaționarea interpersonală. O astfel de verigă este memoria, care în boala Alzheimer este afectată cel mai frecvent la vârsta medie (40 de ani).

Evaluarea memoriei verbale și neverbale recente, de scurtă și de lungă durată, ca și recunoașterea se realizează cu ajutorul testelor psihologice specializate.

În boala Alzheimer, deficitul memoriei recente se situează printre primele manifestări clinice și se evidențiază cu ajutorul unui test de memorie care implică învățarea unui material verbal nou sau vizuo-spațial.

Knopman D.S. și colab. (1989) consideră că evaluarea optimă a memoriei în vederea stabilirii unui diagnostic precoce de boală Alzheimer trebuie să cuprindă următoarele faze:

1. faza de studiu în care subiectului i se cere să se angajeze în elaborarea unui proces de encodare;
2. un interval de timp liber care separă faza 1 de 3;
3. faza de test care implică evocarea liberă a informației.

Se consideră că testul „Delayed Word Recall" (DWR) răspunde cel mai bine acestor cerințe. El este alcătuit din două serii de câte 10 cuvinte fiecare. Cuvintele selecționate aparțin testului de învățare auditiv-verbală Rey.

În prima fază, subiectului i se prezintă pe rând cuvintele din prima serie și i se cere să construiască cu fiecare cuvânt câte o propoziție. Apoi, se prezintă o a doua serie de cuvinte, subiectul trebuind să execute aceeași sarcină. Dacă în această serie există cuvinte similare cu cele din prima, atunci subiectul trebuie să formuleze aceeași propoziție. S-a constatat că toți pacienții cu boală Alzheimer în stadiu incipient rezolvă cu ușurință cerințele testului. În schimb, ei au performanțe cu mult mai scăzute decât subiecții îmbătrâniți normal atunci când li se cere, după un interval de timp liber de 5 minute, să reproducă cuvintele prezentate. Acest deficit al memoriei de scurtă durată permite diagnosticarea timpurie a subiecților cu BA (Knopman D.S. și colab., 1989).

Volumul memoriei imediate, respectiv capacitatea de a păstra simultan în minte un maximum de informații și de a le reproduce imediat, este evaluat în general cu ajutorul scalei de memorie Wechsler. Subiectului i se propun serii de cifre din ce în ce mai lungi care trebuie repetate întâi în ordine directă, apoi în ordine inversă.

Memoria imediată este afectată în boala Alzheimer, începând cu stadiile medii, până la cele severe ale maladiei.

Testul retenției vizuale Benton evaluează memoria imediată asociată cu perceperea și structurarea spațială care au o specificitate pentru BA. Astfel, s-a constatat că deficitul de integrare vizuo-spațială nu este caracteristic unui anumit stadiu al bolii. El poate apare la debutul sau pe parcursul evoluției acesteia.

Evidențierea deteriorării memoriei de scurtă și lungă durată se realizează cu ajutorul testului Rey-Osterrieth. Sarcina subiectului este de a memora o figură geometrică complexă pe care trebuie să o reproducă după un interval de timp liber cu o durată mai întâi de 5 minute și apoi de 45 de minute. Memoria de scurtă durată este deteriorată numai în formele severe ale bolii Alzheimer, iar cea de lungă durată este afectată în toate stadiile demenței.

Evidențierea diferitelor etape ale deteriorării procesului de învățare și memorare se realizează cu ajutorul testului „Profilul randamentului mnezic al lui Rey". Această probă permite și identificarea deficitului memoriei asociative la subiecții cu BA. În stadiile incipiente ale bolii, informația este uitată de la săptămână la săptămână, apoi, pe măsură ce boala progresează, aceasta se pierde de la oră la oră și de la minut la minut.

Pacienții sunt conștienți de declinul performațelor lor mnezice când se află într-un stadiu incipient al bolii. De aceea, ei recurg la anumite strategii care să le permită actualizarea informației necesare.

Studii comparative asupra rezultatelor obținute de subiecții cu boală Alzheimer și Huntington la testele de memorare au demonstrat că acestea nu diferă semnificativ în cazul memoriei neverbale. În schimb la probele de memorie verbală de scurtă durată, performanțele pacienților cu boală Alzheimer sunt semnificativ mai scăzute decât ale celor cu boală Huntington (Moss B. și colab., 1989).

Observații similare au fost făcute și de Butters R.N. și colab. (1988), Hart S. și colab. (1989). Ei consideră că spre deosebire de

pacienţii cu boală Huntington, pentru bolnavii cu Alzheimer sunt specifice scoruri scăzute la testele de memorie logică şi reproducere vizuală. Aceasta semnifică faptul că memoriile figurală şi verbală sunt mult mai afectate în boala Alzheimer decât în boala Huntington.

Moss B. şi Albert I. (1988) au comparat performanţele mnezice ale subiecţilor cu boală Alzheimer şi cu boală Pick. S-a constatat un declin mai accentuat al memoriei verbale de scurtă durată în cazul pacienţilor cu boală Alzheimer.

Deteriorarea cognitivă poate fi stabilită cu ajutorul mai multor probe care, în general, pot fi împărţite în două mari categorii:

– teste de inteligenţă care folosesc întrebările;
– scale de evaluare a comportamentului realizate pe baza observaţiei.

Când evaluarea se face cu ajutorul chestionarului, atunci funcţia intelectuală este testată în principal prin intermediul limbajului, ceea ce face mai uşoară cuantificarea. Totuşi, aceste metode permit evaluarea abilităţilor respective numai în situaţia de examinare, care pot fi cu mult diferite de cele solicitate de activităţile necesare desfăşurării vieţii cotidiene a pacientului.

În cazurile de demenţă accentuată, când comunicarea prin limbaj este dificilă, sau atunci când pacientul refuză să răspundă la întrebări, se recomandă folosirea metodelor de evaluare cu ajutorul observaţiei.

Din prima categorie fac parte următoarele teste psihologice: „Wechsler Adult Inteligence Scale" (WAIS), „Mattis Dementia Rating Scale" (MDRS), „Mini Mental State Examination" (MMSE), „Global Deterioration Scale" (GDS), „Cambridge Cognitive Examination" (CAMCOG), „Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type, multiinfarct dementia, and dementias of the other etiology according to DSM-III-R and ICD-10" (SIDAM):

a) WAIS evaluează o paletă multiplă de abilităţi cognitive, ceea ce a permis folosirea sa pe o scară largă în practica clinică pentru stabilirea coeficientului de deteriorare şi discriminarea gradelor de severitate din BA (Gandolfo C. şi colab., 1986; Larrabee G. L. şi colab., 1985).

Proba este alcătuită din 11 subteste structurate pe principiul verbal-neverbal. Dintre acestea, mai puţin sensibile la deteriorare

sunt: Informaţiile, Comprehensiunea, Vocabularul, Completarea de imagini şi Asamblarea de obiecte, iar cele mai sensibile la deteriorare sunt: Raţionamentul aritmetic, Memoria cifrelor, Similitudinile, Codul şi Cuburile Kohs (Wechsler D., 1955).

Pe baza rezultatelor obţinute la cele două serii de subteste se calculează valoarea indicelui de deteriorare cognitivă.

Se consideră că următoarele valori ale indicelui de deteriorare exprimă:

– lipsa deteriorării cognitive = 0 - 10%;
– deteriorare cognitive = 11 - 20 %;
– deteriorare cognitivă posibilă = peste 21%.

b) MDRS este alcătuită din 144 de itemi structuraţi în 5 subscale care investighează atenţia, memoria, gândirea conceptuală, abilităţile constructive şi fluenţa verbală.

Examinarea longitudinală, la intervale de 6 luni, permite predicţia ritmului de agravare a deteriorării la pacienţii cu boală Alzheimer. Un scor sub 100 nu este compatibil cu o supravieţuire peste 20 de luni, în lipsa unei îngrijiri şi supravegheri adecvate. Această scală a fost revizuită de către Hersch E. (1979) care a elaborat „Extended Scale for Dementia" (ESD). Ea permite diferenţierea, cu o acurateţe de 94%, a subiecţilor vârstnici nedemenţiaţi de cei demenţiaţi (Lau C., Wands K., Herskey H., 1989).

Valorile scorurilor exprimă:

– lipsa demenţei: 221 - 250;
– demenţă uşoară: 189 - 220;
– demenţă medie: 70 - 188;
– demenţă severă: 21 - 69;
– demenţă profundă: 0 - 20.

c) MMSE este instrumentul cel mai larg folosit în evaluarea statusului cognitiv al pacienţilor vârstnici. Sunt apreciate orientarea temporală şi spaţială, memoria imediată şi întârziată, calculul aritmetic, limbajul şi abilităţile constructive.

Fiecare din cei 30 de itemi este cotat separat, valorile lor se însumează şi se obţine scorul total care defineşte:

– absenţa demenţei: 24 - 30;
– demenţă uşoară: 16 - 23;
– demenţă moderată: 6 - 15;
– demenţă severă: 0 - 5.

Deşi MMSE evidenţiază declinul abilităţilor mentale documentând prezenţa demenţei (Mc Khann G. şi colab., 1984) cât şi severitatea şi rata progresiei demenţei (Teng E.L. şi colab., 1987), ea nu poate diferenţia demenţa uşoară de îmbătrânirea fiziologică.

d) CAMCOG reprezintă partea de evaluare cognitivă a „interviului structurat pentru diagnosticul şi evaluarea demenţei".

Proba este alcătuită din 60 de itemi, care evaluează orientarea, limbajul, memoria, praxia, atenţia, gândirea abstractă, percepţia şi calculul. Rezultatele obţinute definesc gradul de severitate al deteriorării cognitive.

e) GAD este formată din 10 itemi, care evaluează memoria, cunoaşterea şi funcţia socială. Aceşti itemi corespund criteriilor A, B, C pentru demenţă din DSM-III-R (APA, 1987). Realizând o evaluare cuprinzătoare a funcţiilor care sunt cel mai frecvent afectate în demenţă, testul stabileşte omogenitatea sau eterogenitatea simptomelor cognitive din cadrul BA.

Scorurile obţinute indică următoarele grade de severitate ale demenţei:

– deficit nesemnificativ: 0 – 2;
– demenţă posibilă: 3 – 5;
– demenţă uşoară: 6 – 15;
– demenţă moderată: 16 – 25;
– demenţă accentuată: 26 – 35;
– demenţă severă: 36 – 45;
– demenţă profundă: 46 – 50.

Aceste scoruri se corelează cu cele şapte stadii de evoluţie ale demenţei descrise de Reisberg B. şi colab. (1989).

Deşi modificările de personalitate sunt prezente încă din faza timpurie a BA, ele sunt totuşi dificil de cuantificat (Rubin E.H. & Kinscherf D.A., 1989). Acest impediment a fost rezolvat prin introducerea în GAD a unei scale de evaluare a simptomelor comportamentale frecvent întâlnite în bolile degenerative.

f) SIDAM a fost elaborat conform criteriilor DSM-III-R şi ICD-10 pentru demenţă de către Institutul de Psihiatrie Max-Planck.

SIDAM este o baterie scurtă de teste neuropsihologice alcătuită din 55 de itemi.

Scorul cuprins între 0 (deficit cognitiv profund) și 55 (absența deficitului cognitiv) permite evidențierea tulburărilor ușoare de invalidare cognitivă. În plus, testul prevede algoritmi speciali (scor Hachinski și Scor Ischemic modificat) care permit diferențierea demențelor de tip Alzheimer de cele multiinfarct și alte etiologii.

Toate aceste teste, din păcate, nu pot oferi imaginea totală a deficitului organic, ci ele măsoară numai procesele psihice individuale sau prezintă structura calitativă a degradării intelectuale funcție de modul de alcătuire a probei.

Din categoria probelor care evaluează deteriorarea pe baza observației, cea mai cunoscută este „Global Deterioration Scale" (GDS). Scala evaluează performanțele cognitive, abilitățile necesare desfășurării activităților cotidiene, modificările de personalitate și dispoziție; în funcție de caracteristicile acestora la momentul examinării, pacienții cu BA sunt încadrați într-unul din cele șapte stadii de evoluție a bolii.

Stadiile de evoluție a bolii Alzheimer au fost corelate cu evaluările psihometrice, mărimea deficitului anatomic evidențiat prin examenul CT-cerebral și modificările metabolismului cerebral identificate prin PET (Reisberg G.B. și colab., 1986).

Nevoia de a evalua gradul de severitate a demenței a condus la apariția unei palete largi de teste neuropsihologice. Validitatea și utilitatea lor au fost bine determinate (Applegate W.B. și colab., 1990) fiind acceptate și datorită corelării lor cu evaluarea obiectivă a patologiei bolii Alzheimer, respectiv numărul de plăci senile. Totuși, severitatea patologiei este greu de cuantificat (Khachaturian Z. S., 1985; Ghanbari H.A. și colab., 1990) și astfel numărul plăcilor senile ar putea să nu reflecte direct severitatea bolii (Neary D. și colab., 1986) sau progresia (Mann D.M.A. și colab., 1988) ori pierderile masive de neuroni corticali. Mai mult, existența unui anumit grad al eterogenității simptomatologiei din demențe, și în BA în special, sugerează că severitatea acestora este determinată multi-factorial (Riege W. H. & Metter E.J. 1988; Grady C.L. și colab., 1990). Totuși, evaluarea item cu item a variabilității în boala Alzheimer evidențiază existența unei puternice componente unidimensionale în evoluția bolii (Ashford J.W. și colab., 1989), ceea ce umbrește eterogenitatea manifestărilor clinice. Dominanta unui

singur factor în explicarea severităţii demenţei se bazează pe ipoteza că există un marker de vulnerabilitate cerebrală – cum ar fi neuroplasticitatea (Ashford J.W. & Jarvik L.F., 1985), posibil corelat la receptorul glutamat NMDA (Greenamyre J.T. şi colab., 1988) care este în mod specific şi progresiv afectat în boala Alzheimer. În acest sens, pierderile de sinapse din cortexul asociativ reprezintă o dimensiune cerebrală mai adecvată pentru evaluarea severităţii demenţei decât numărul plăcilor senile (Terry R. şi colab., 1990). Din acest punct de vedere, unele scale (MMSE, SIDAM, Blessed) corelează cu cantitatea pierderilor sinapselor celulelor piramidale şi cu numărul de plăci senile (Terry R. şi colab., 1991).

Deteriorarea cognitiv-intelectivă se reflectă şi la nivelul abilităţilor necesare desfăşurării activităţilor vieţii cotidiene. Acest deficit al funcţionalităţii sociale a individului se evaluează cu ajutorul unor probe specifice.

„Interview for deterioration in daily living activities" (IDDA) apreciază 33 de activităţi, de la cele simple până la cele complexe, necesare desfăşurării vieţii. Scorul obţinut ilustrează gradul de deteriorare a funcţiei sociale. Printre numeroasele scale desemnate să evalueze modificarea funcţională a pacienţilor cu boală Alzheimer, cea mai cunoscută este „Dementia Scale of Blessed, Tomlinson and Roth". Această scală include itemi care permit evaluarea atât a abilităţilor necesare desfăşurării activităţilor cotidiene cât şi modificările deprinderilor de autoîngrijire. De asemenea, proba conţine itemi pentru modificările de personalitate şi de dispoziţie.

Modificările de personalitate apar timpuriu în boala Alzheimer, afectând relaţionarea pacientului cu aparţinătorii. În general, ele sunt evaluate cu proba „General Inventar of Personality" (GIP). Aceasta este alcătuită din 31 de itemi, structuraţi pe 6 subscale care corespund unui anumit tip de comportament (apatie, izolare, refractar, dependent, dezorientat, neliniştit). Testul este benefic pentru stabilirea managementului terapeutic al simptomatologiei noncognitive din boala Alzheimer.

În general, boala cronică necesită o permanentă adaptare psihologică a individului la specificul diferitelor stadii de evoluţie ale acesteia. Bolnavul trebuie să se acomodeze la diferiţi factori

de stres, ca durerea, disabilitatea, modificarea imaginii corporale, pierderea independenței, stigmatizarea socială și incertitudinea față de viitor. De cele mai multe ori, aceasta nu se poate realiza și atunci se instalează depresia.

Depresia severă poate imita, masca sau agrava simptomele unei demențe. De aceea, este foarte important ca ea să fie evaluată și diferențiată adecvat atunci când se asociază cu boala Alzheimer.

Scala de depresie Hamilton, Chestionarul pentru depresie Zung, Scala Montgomery-Asberg și „Geriatric Depresion Scale" evaluează gradul de severitate a depresiei, funcție de care se stabilește strategia terapeutică.

În boala Alzheimer, pe lângă intervenția farmacologică, care permite restaurarea în anumite limite a funcțiilor pierdute, se recomandă și utilizarea psihoterapiei. Ea trebuie orientată atât spre pacient, cât și spre familia acestuia. Prin psihoterapie pacienții vor beneficia de încurajarea și stimularea adecvată a abilităților funcționale reziduale într-un mediu de securitate în care să se simtă protejați.

4.3. DIAGNOSTIC PARACLINIC

Investigațiile paraclinice au o valoare deosebită în precizarea diagnosticului. Ele permit diferențierea unei multitudini de forme etiologice care determină tulburări cognitive. În prezent, gama investigațiilor paclinice din domeniul patologiei cerebrale este foarte largă. Diagnosticul pozitiv și diferențial implică obligatoriu și acest tip de investigații. Alături de examenele electrofiziologice, o importanță cu totul deosebită au căpătat-o, în ultimii ani, investigațiile imagistice. Tehnicile standard (CT și IRM) prin care se vizualizează structurile cerebrale sunt utile atât în identificarea naturii leziunilor, cât și în evaluarea terapeutică.

Tehnicile de imagistică funcțională (PET și SPECT) permit vizualizarea morfologică a metabolismului cerebral (consumul de glucoză și oxigen). Aceste metode pot contribui la stabilirea unui diagnostic precoce în afecțiunile degenerative de tipul BA. În același timp, ele pot identifica și alte cauze ale unui sindrom demențial, care nu pot fi precizate prin tehnici clasice de investigație.

Biopsia cerebrală şi examenul histopatologic rămân însă, şi în prezent, definitorii pentru diagnosticul de certitudine.

EEG poate avea valoare de avertisment; modificările ei, corelate cu datele clinice, impun aprofundarea investigaţiilor. Deşi, aproape axiomatic, se admite că modificările EEG se accentuează o dată cu evoluţia BA, totuşi unii autori au alte puncte de vedere. Astfel, Rae-Grant A. şi colab. (1987) au observat, la un număr semnificativ de pacienţi cu BA, tendinţa de stabilitate a modificărilor EEG, iar în unele cazuri, chiar o ameliorare a traseelor în următorii 2-3 ani de evoluţie. Primele evaluări EEG nu au evidenţiat apariţia unor modificări definitorii la cazurile cu BA şi DSTA, faţă de grupurile de control de aceeaşi vârstă. Pentilla M. şi colab. (1985) şi Fenton G.W. (1986) au remarcat agravarea traseelor EEG concomitent cu progresia stadială a bolii. În general, se consideră că modificările EEG din BA intră în discuţie atunci când evaluarea clinică a acesteia este dubitabilă. Astfel, traseul EEG normal este de patru ori mai frecvent la subiecţii cu îmbătrânire normală decât la cei cu BA. În acest sens, modificări ale traseului, precum apariţia undelor delta difuze şi a celor trifazice, nu sunt sesizate niciodată la aceştia din urmă. Modificările severe ale traseelor EEG s-au corelat, prin prisma examenului histopatologic, cu pierderile masive neuronale din hipocamp, precum şi cu frecvenţa crescută a leziunilor granulo-vacuolare. Aceeaşi corelaţie a fost mai netă cu pierderile neuronale decât cu indicele de degenerescenţă neurofibrilară (Rae-Grant A. şi colab., 1987). O relaţie similară a fost evidenţiată şi de studiul lui Neary D. şi colab. (1986) care au sesizat diminuarea numărului de neuroni neocorticali din regiunea cortexului temporal, fenomen corelat cu gradul de severitate a demenţei.

În boala Alzheimer activitatea electrică cerebrală evidenţiază o creştere a frecvenţelor lente şi o scădere a incidenţei ritmului beta (Ihl R. şi colab., 1989) (fig. 7, 8, 9). Aceste modificări se corelează semnificativ, după autorii citaţi, cu severitatea bolii. În aceeaşi opinie, activitatea beta poate reflecta tulburările cognitive ale bolii, astfel încât aceşti autori propun o stadializare a bolii în funcţie de alterarea ritmului beta. Alte studii au evidenţiat însă creşterea activităţii beta, atunci când bolnavii se confruntă cu activităţi noi, care solicită abilităţi adecvate.

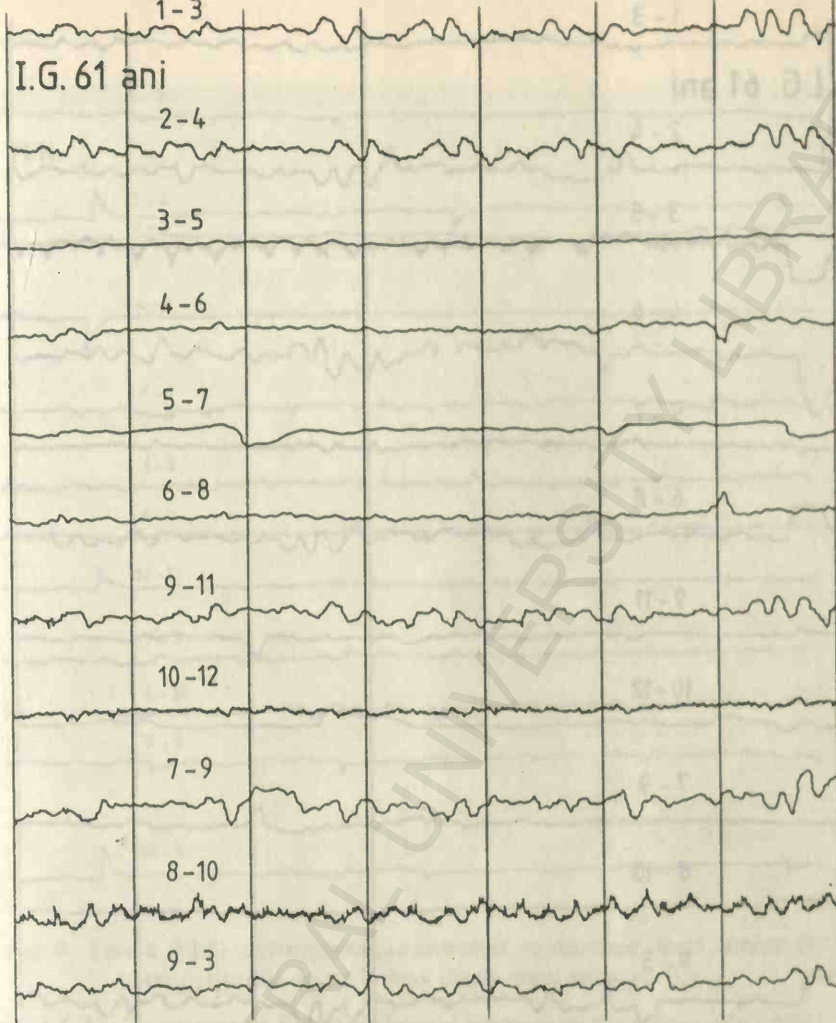


Fig. 7. Traseu EEG cu ritm alfa, slab exprimat, activitate teta crescută, frecvenţă 4 – 6 c/s, amplitudine 30 – 40 mV, intricată în derivaţiile stângi, cu ritm delta predominent parieto-temporal.

În această maladie, regiunea anatomică cea mai implicată este cea occipito-temporalo-parietală şi se pare că ariile frontale ar avea rolul de coordonator al acesteia. După opinia lui Goldman-Rakic P.S. (1988), circuitele neuronale frontale compensează – la nivel cognitiv – deficitul în activitate al circuitelor occipito-temporalo-parietale. Oricum, acest proces, iniţial relativ limitat, se extinde şi la nivelul ariilor frontale. Diminuarea frecvenţei medii a undelor alfa şi creşterea incidenţei ritmului teta este paralelă şi concordantă cu evoluţia procesului demenţial, iar modificările din regiunea

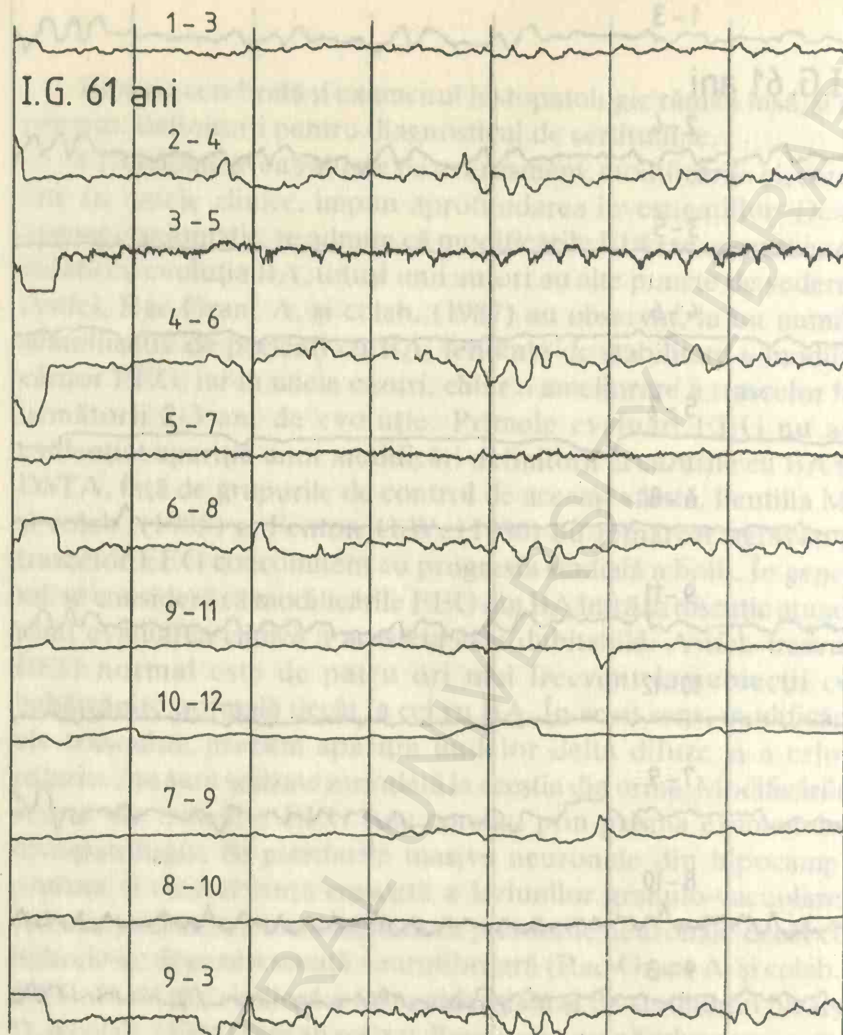


Fig. 8. Traseu EEG evidenţiind aceleaşi modificări patologice ca în imaginea precedentă (acelaşi caz, în evoluţie).

temporală posterioară se pot corela cu scăderea metabolismului regional.

EEG la subiecţii cu demenţă Alzheimer în stadii precoce diferă semnificativ de cea a subiecţilor normali de aceeaşi vârstă. În esenţă deosebirea se referă la activitatea teta, motiv pentru care măsurarea vârfului dominant al frecvenţei medii, în banda 3,5 - 13Hz, pare a fi foarte utilă în diferenţierea bolnavilor cu demenţă Alzheimer faţă de cei cu îmbătrânire normală. Parametri EEG simpli, curent utilizaţi în clinică, permit o discriminare identică cu cea obţinută

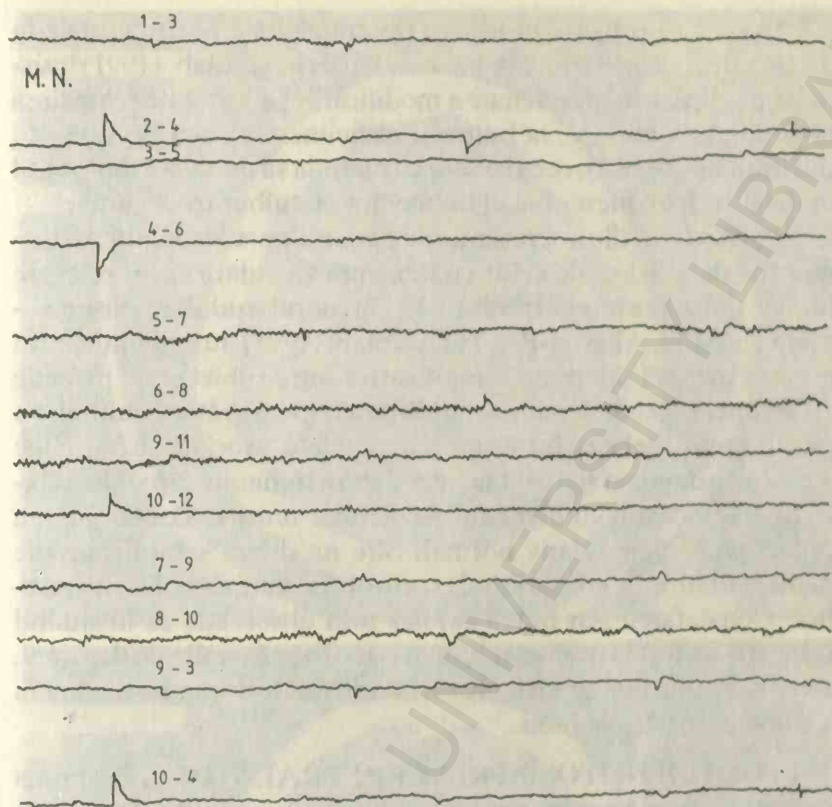


Fig. 9. Traseu EEG dezorganizat, microvoltat, cu disritmie lentă, difuză în toate derivațiile, la un bolnav diagnosticat clinic cu BA.

prin folosirea unor indicatori de mai mare complexitate, ale căror corelate fiziologice sunt, adesea, mult mai dificil de stabilit.

Analiza cantitativă a EEG (Gueguen B. și colab., 1991) pare să fie superioară EEG standard, atât pentru selecționarea subiecților vârstnici autentic normali, cât și pentru a pune în evidență anomalii ale activității electrice cerebrale în stadiul de debut al demenței Alzheimer. Aceste anomalii sunt însă difuz repartizate și, în opinia autorilor citați, nu reflectă disfuncțiile funcționale loco-regionale evidențiate prin metodele imagistice metabolice (PET, SPECT). Din acest motiv, înregistrările EEG cantitative constituie o metodă limitată și nespecifică, utilitatea lor fiind redusă comparativ cu aportul testelor neuropsihologice și al celorlalte metode imagistice.

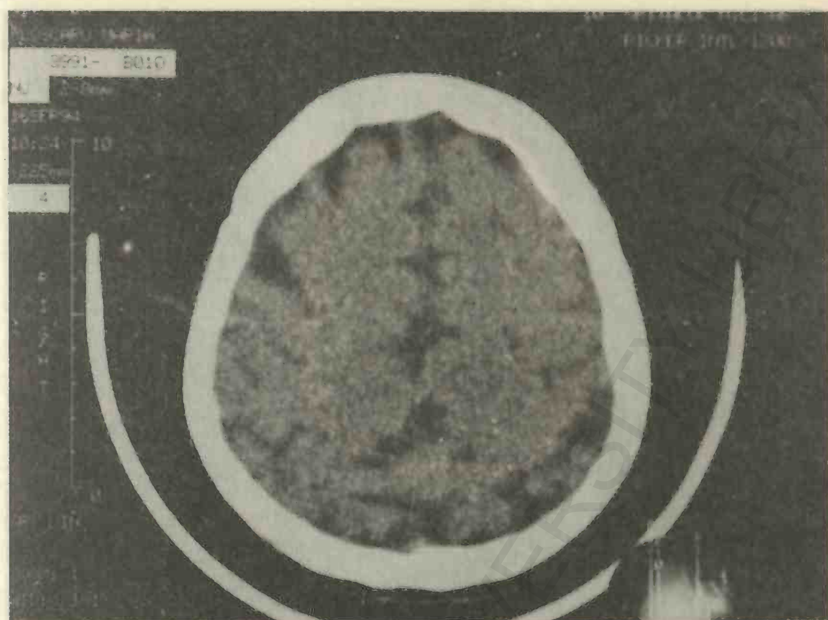
În ceea ce priveşte utilizarea potenţialelor evocate vizuale în diagnosticul demenţelor Alzheimer, Gilles C. şi colab. (1991) insistă asupra lipsei de specificitate a modificărilor constatate (alungirea latenţei peak-ului IV, la bolnavii alzheimerieni faţă de subiecţii din lotul de control), ceea ce face ca metoda să nu fie un mijloc util în diagnosticul diferenţial al bolnavilor cu tulburări cognitive.

Particularităţile interesante ale pacienţilor cu demenţă Alzheimer (ca de altfel şi ale celor cu demenţă vasculară) sunt relevate însă de utilizarea înregistrărilor EEG în cadrul studiilor polisomnografice. Astfel, Aharon-Peretz J. şi colab. (1991) au evidenţiat prin această metodă diferenţe semnificative între subiecţii cu maladie Alzheimer şi cei cu demenţă multiinfarct. Ei au arătat că ultimii au cicluri somn-veghe cu întreruperi neregulate, asociate cu perioade mai scurte de somn şi o calitate mai slabă a somnului. Spre deosebire de ei, pacienţii cu demenţă Alzheimer reuşesc să menţină un ciclu somn-veghe relativ normal, care nu diferă semnificativ de pattern-ul tuturor grupurilor de control din studiile polisomnografice. Constatarea s-ar putea explica prin observaţia că în studiul respectiv au fost incluşi doar bolnavi cu o formă medie de demenţă, somnul bolnavilor cu maladie Alzheimer deteriorându-se abia în stadiile avansate ale bolii.

TOMODENSITOMETRIA CEREBRALĂ (CT) a fost prima metodă modernă noninvazivă în evaluarea demenţelor. În prezent examenul CT este utilizat pentru vizualizarea leziunilor parenchimatoase şi a anomaliilor ventriculare. Totuşi, această metodă prezintă anumite limite. Astfel, atrofia corticală şi hidrocefalia, caracteristici importante ale BA, nu sunt diferenţiate prin examenul CT de cele observate în alte tipuri de demenţă sau din îmbătrânirea fiziologică. În plus, această metodă nu este capabilă să evidenţieze atrofia corticală incipientă din stadiul primar al bolii.

Demenţa cauzată de infarcte cerebrale mari şi însoţită de sindroame focale este uşor de evidenţiat prin examen CT. Spre deosebire de aceasta, demenţa vasculară din encefalopatia subcorticală Binswanger este mult mai dificil de diferenţiat prin această metodă de BA (Erkinjuntti T. şi colab., 1987).

Deşi atrofia corticală globală şi hidrocefalia nu sunt markeri specifici pentru BA, există dovezi că interesarea cu predilecţie a lobului temporal poate diferenţia această afecţiune de îmbătrânirea fiziologică (Kido D.K. şi colab., 1989) (fig. 10, 11, 12, 13).



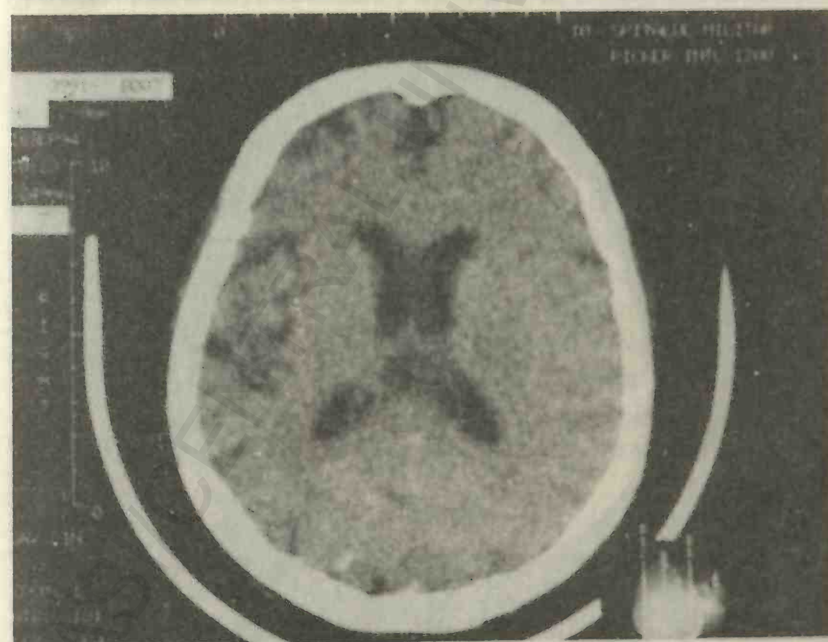
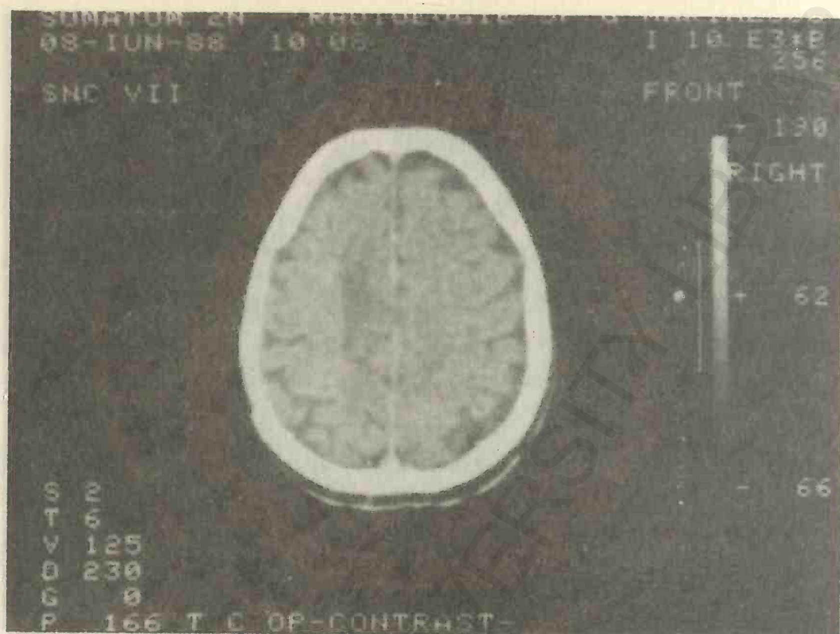


Fig. 10, 11. Examen CT cerebral. Atrofie corticală difuză, predominent parieto-temporală; hidrocefalie internă la un bolnav de 61 ani.



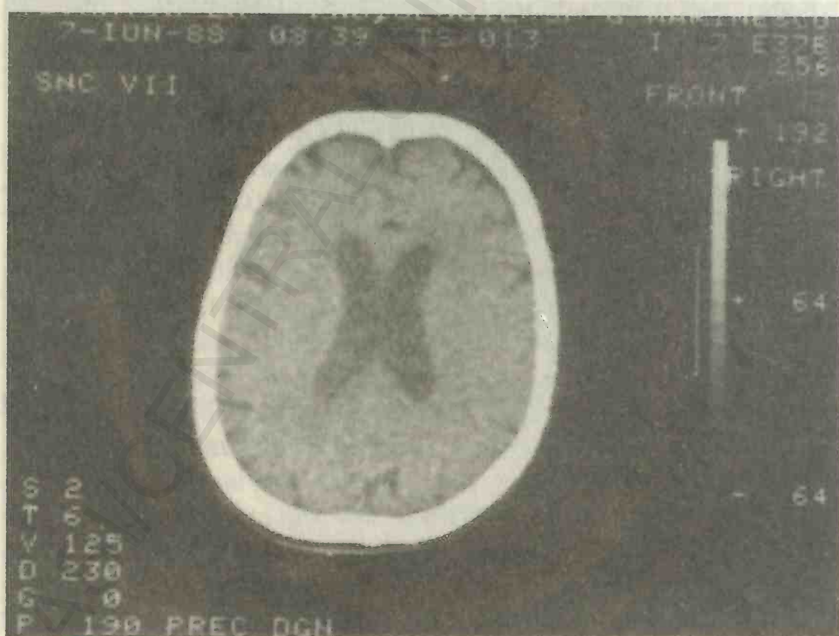


Fig. 12. 13. Examen CT cerebral. Atrofie cerebrală predominentă la nivelul lobilor temporali și occipitali; hidrocefalie internă la un bolnav de 61 ani.

De asemenea o singură apreciere tomografică a dimensiunilor sistemului ventricular nu este suficientă pentru susținerea diagnosticului de BA (Luxenberg J.S. și colab., 1989). Evaluările tomodensitometrice în dinamică, secvențiale, devin astfel un indicator al naturii progresive a bolii. În acest fel se pot stabili corelații anatomoclinice, cum ar fi între gradul declinului cognitiv și indicele dimensional al sistemului ventricular.

Hipodensitățile din substanța albă evidențiate prin CT și cunoscute sub denumirea de leukoaraiosis sunt asociate mai frecvent cu BA decât cu îmbătrânirea normală. Relația leukoaraiosis-deficit cognitiv este dificil de apreciat, fiind influențată de mai mulți factori: vârstă, infarcte cerebrale, HTA, severitatea BA. Nu este exclus ca durata bolii să influențeze apariția acestui tip de hipodensitate. În studiul lui Fernando-Diaz J. și colab., (1991) s-a constatat că deteriorarea cognitivă a fost mai pronunțată la grupul de subiecți cu leukoaraiosis. Deși Erkinjuntti T. și colab. (1987) nu au confirmat aceste observații, alți autori (Rezek D.L. și colab., 1987, Scheltens Ph. și colab. 1990) au constatat fenomene de leukoaraiosis la bolnavii alzheimerieni, după ce au exclus orice factor de risc cerebrovascular. Modificările imagistice la nivelul substanței albe la acești pacienți nu sunt surprinzătoare, deoarece Brun A. și Englund E. (1986) au evidențiat modificări morfopatologice la nivelul substanței albe profunde, simetrice, la peste 60% dintre pacienții cu acest diagnostic (distrucția parțială a tecilor de mielină și celulelor oligodendrogliale, precum și o ușoară reacție glială astrocitară).

După criteriile lui Steingart A. (1987), fenomenul de leukoaraiosis se caracterizează prin arii difuze, fără contururi bine definite, de hipodensitate pe imaginile CT, care afectează numai substanța albă, fără extensie la cortex. Astfel, aspectul de leukoaraiosis se diferențiază de infarcte, care sunt bine delimitate față de restul parenchimului, au o posibilă extensie corticală și se suprapun pe teritorii vasculare specifice.

De-a lungul ultimilor ani, diferiți autori au făcut eforturi pentru a cuantifica aceste modificări. Astfel, Rezek D.L. și colab. (1987) au introdus o metodă prin care aprecierea cantitativă se face direct pe filmul CT, printr-o evaluare sistematică în 15 zone din fiecare hemisfer cerebral, dintre care 14 sunt în substanța albă și una la nivelul ganglionilor bazali, de pe patru imagini CT standard. Zonele studiate sunt următoarele:

(1) pe o secţiune la nivelul ganglionilor bazali:
A. frontal superficial
B. frontal profund
C. ganglioni bazali
D. parietali
E. occipital
(2) pe o secţiune la nivelul corpului ventriculilor laterali:
F. frontal superficial
G. frontal profund
H. parietal profund
I. parietal superficial
(3) pe o secţiune la nivelul plafonului ventriculilor laterali:
J. frontal anterior
K. frontal posterior
L. parietal anterior
M. parietal posterior
(4) pe o secţiune la nivelul vertex-ului:
N. anterior
O. posterior

O zonă este considerată „luminoasă" dacă densitatea ei se află între cea a substanţei albe normale şi cea a LCR. Severitatea unei arii de hiperluminozitate se cuantifică de la 0 (absenţa unei luminozităţi crescute) până la 6 (hiperluminozitate importantă pe o suprafaţă mai mare de 2 cm^2), corelată cu un scor bazat pe mărimea zonei respective (mai mică de 2 cm^2, egală cu 2 cm^2, mai mare de 2 cm^2) şi funcţie de gradul diferenţei de contrast (absentă, uşoară sau severă) faţă de parenchimul cerebral înconjurător. Se exclud hiperluminozităţile determinate de artefacte.

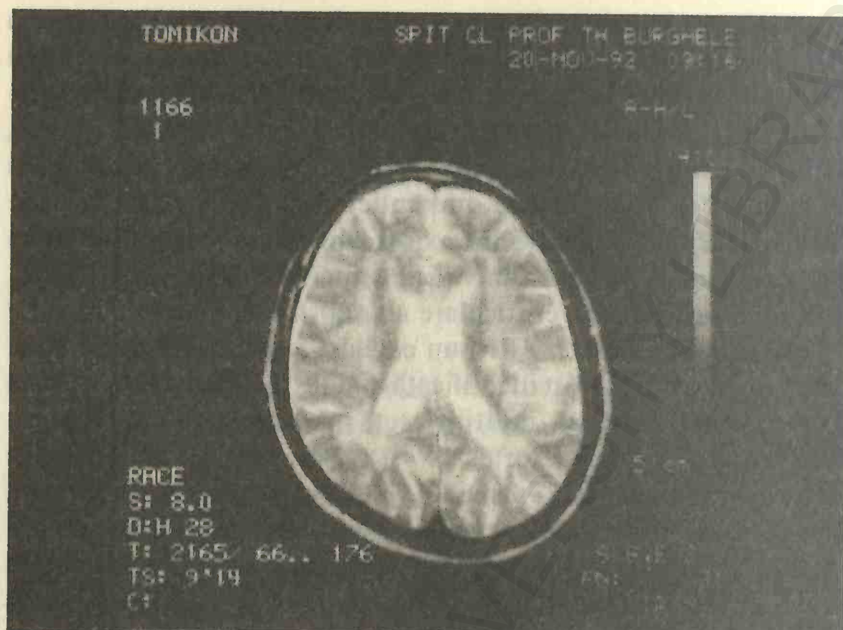
IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ (IRM) a adus informaţii noi în legătură cu diferenţierea tipurilor de leziuni cerebrale. Metoda se caracterizează printr-o excelentă sensibilitate de contrast care favorizează diferenţierea precisă a substanţei cenuşii de cea albă şi are o bună rezoluţie spaţială care permite identificarea structurilor morfologice mici, ca de exemplu hipocampul şi amigdala. Jack C.R. şi colab. (1992), pornind de la faptul că IRM este mult superioară faţă de CT în vizualizarea lobului temporal şi a structurilor limbice implicate în

memorie, au imaginat chiar o metodă de apreciere volumetrică a formațiunii hipocampice prin studiu IRM, metodă care, după părerea autorilor citați, ar putea să delimiteze pacienții cu maladie Alzheimer probabilă de subiecții cu îmbătrânire normală. În plus, IRM permite vizualizarea creierului în mai multe incidențe și secțiuni, ceea ce facilitează diferențierea maladiei Alzheimer de demențele vasculare și alte boli ale substanței albe, prin identificarea infarctelor subcorticale mici (fig. 14a, b, 15a, b).

Modificările periventriculare ale substanței albe care apar pe CT ca hipodensități, la IRM au ca echivalent hiperintensitățile. Prezența acestora a fost identificată atât la cazurile cu BA, cât și la pacienții cu demență multiinfarct, precum și la subiecții cu îmbătrânire normală (Kertesz A. și colab., 1990). De aceea, așa cum am menționat și la examenul CT, și în cazul IRM s-a încercat să se găsească o metodă de evaluare cantitativă a modificărilor din substanța albă. Imaginile corespunzătoare ale acestor leziuni, în IRM, trebuie să îndeplinească următoarele criterii (Awad I.A. și colab., 1986) : (1) leziunile sunt hiperintense pe imaginile ponderate în T_2 și sunt evidențiate de doi observatori independenți; (2) leziunile nu pot fi explicate direct de diagnosticul clinic curent al pacientului; (3) leziunile nu pot fi explicate de examenul clinic curent al pacientului; (4) leziunile nu pot fi identificate pe imaginile CT de bună calitate. Aceste leziuni, odată identificate, sunt evaluate după mai multe metode de cuantificare pentru care s-au imaginat mai multe scale:

a) Scala Fazekas (Fazekas F. și colab., 1987) se bazează pe două scoruri, de la 0 la 3, după următoarele criterii:

1. Hiperintensități periventriculare:
   - 0 = absente;
   - 1 = semnale lineare subțiri;
   - 2 = imagini „moi“ cu halou;
   - 3 = hiperintensități periventriculare neregulate, care se extind în substanța albă profundă.
2. Hiperintensități în substanța albă:
   - 0 = absente;
   - 1 = focare punctiforme;
   - 2 = focare care încep să conflueze;
   - 3 = arii extinse, confluente.



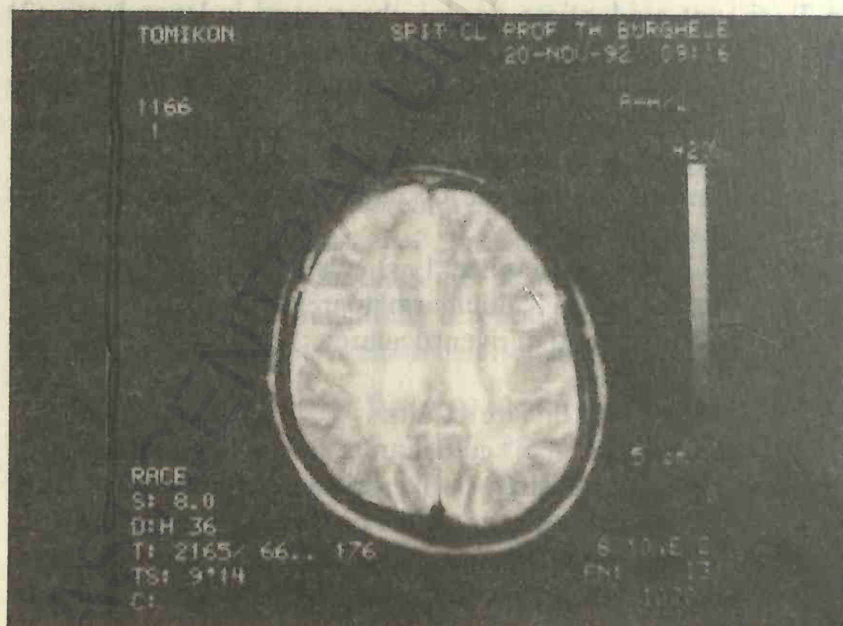


Fig. 14a. b. Examen IRM cerebral. Leukoaraiosis (hiperintensități difuze, periventriculare bilateral, pe imaginile ponderate în T_2) la un bolnav de 61 ani.

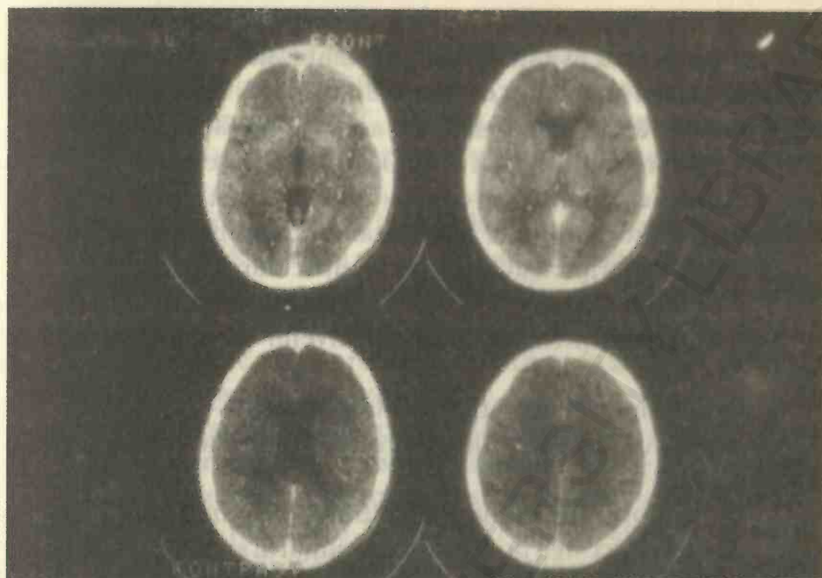


Fig. 15a. Examen CT cerebral ce evidențiază modificări de leukoaraiosis: zone de hipodensitate difuză în substanța albă profundă a hemisferelor cerebrale, bilateral, la un bolnav de 63 ani.

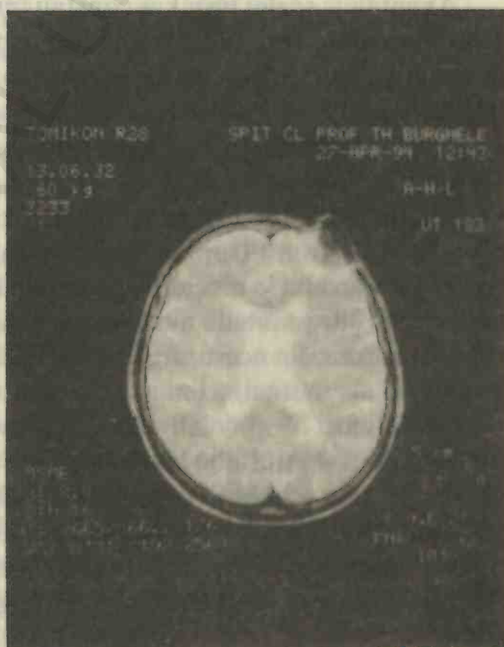


Fig. 15b. Examen IRM cerebral ce evidențiază zone de hiperintensitate pe imaginile ponderate la nivelul substanței albe profunde și periventricular, relativ simetrice, care corespund regiunilor de hipodensitate difuză de pe imaginile de CT (același caz ca în fig. 15a).

Scala Fazekas este însă limitată, ea permiţând doar o evaluare globală a hiperintensităţilor din substanţa albă, fapt care reiese din compararea imaginilor de la pacienţii cu BA cu cele ale subiecţilor cu îmbătrânire fiziologică. De aceea, s-au făcut şi alte tentative de evaluare cantitativă a leziunilor vizualizate prin IRM, precum scala lui Scheltens Ph. şi colab. (1991). Această scală porneşte de la patru scoruri obţinute într-o manieră semnificativă:

- scorul hiperintensităţilor periventriculare (0 - 8);
- scorul hiperintensităţilor din substanţa albă (0 - 24);
- scorul hiperintensităţilor de la nivelul ganglionilor bazali (0 - 30);
- scorul hiperintensităţilor subtentoriale (0 - 24).

Această metodă de cuantificare are mai multe avantaje faţă de scala Fazekas:

- suma scorurilor evaluează volumul de parenchim afectat, deoarece acestea pornesc de la numărul şi mărimea zonelor de hiperintensitate;
- este posibilă o analiză a hiperintensităţilor din diferite zone, deoarece scorul se calculează separat pe regiuni anatomice;
- posibilitatea de a evalua şi leziunile subtentoriale.

Avantajele scalei Fazekas constau însă în faptul că ea permite o evaluare globală rapidă, de screening, pentru a exclude alte boli cu leziuni severe ale substanţei albe, în timp ce scala Scheltens este utilă în studiile ştiinţifice meticuloase.

Există multe discuţii cu privire la corelaţiile între leziunile din substanţa albă identificate prin metodele imagistice şi semnificaţia lor patogenică la bolnavii cu maladie Alzheimer. Leys D. şi Scheltens Ph. (1991) sunt de părere că este înţelept să se considere că pacienţii cu leziuni la nivelul substanţei albe cerebrale sunt predispuşi să dezvolte anomalii neurologice şi/sau neuropsihologice, dar un mic procent din acest grup probabil că nu vor manifesta niciodată astfel de anomalii clinice.

Erkinjuntti T. şi colab. (1987), folosind IRM, au evidenţiat leziuni ale substanţei albe la toţi pacienţii diagnosticaţi cu demenţă multiinfarct. În schimb, Harrel L.E. şi colab. (1987) au raportat că 36 % dintr-un grup de pacienţi diagnosticaţi clinic şi tomografic cu BA, la examenul IRM au prezentat leziuni ale substanţei albe. Aceasta este o dovadă pentru o etiologie mixtă (vascular-degenerativă).

Seab S.P. şi colab. (1987), utilizând IRM, au constatat la pacienţii cu BA că dimensiunea hipocampului este diferită de cea a subiecţilor normali. Această modificare se corelează cu deficitul cognitiv. Comparativ cu examenul CT, IRM îşi dovedeşte superioritatea în evidenţierea unor leziuni vasculare la pacienţii suspectaţi de demenţă multiinfarct.

Nu putem să apreciem însă valoarea diagnostică a acestor modificări CT şi IRM, dacă nu avem în vedere aspectele imagistice în cadrul procesului normal de îmbătrânire. În numeroase studii CT s-a demonstrat că dimensiunile sistemului ventricular ca şi ale şanţurilor corticale cresc progresiv o dată cu înaintarea în vârstă. Această modificare este accentuată, în mod deosebit, în decadele 5-7 de viaţă. Transformările cerebrale induse de vârstă ca şi cele datorate altor procese patologice se suprapun într-o oarecare măsură, dar mulţi cercetători au încercat să le izoleze pe cele specifice îmbătrânirii. De Leon M.J. şi colab. (1984) au sugerat că atrofia corticală definită prin gradul de proeminenţă a girusurilor (separat de mărimea ventriculilor) constituie un indicator mai fidel al îmbătrânirii normale. Tot aceşti autori au demonstrat că şi lărgimea ventriculului III creşte linear cu vârsta.

Anomaliile de semnal ale substanţei albe de pe imaginile în rezonanţă magnetică ponderate în T, au fost studiate extensiv şi comparate cu ariile cu densitate scăzută ale substanţei albe de pe imaginile CT. Aproximativ 30% dintre pacienţii vârstnici fără anomalii neurologice cunoscute prezintă anomalii de semnal IRM în substanţa albă. Pattern-ul acestor modificări include zone focale sau confluente de anomalii ale substanţei albe profunde din lobii frontali şi parietooccipitali, având, de obicei, o distribuţie periventriculară. În studiile care au corelat anomaliile IRM cu leziunile macroscopice şi microscopice cerebrale s-a ajuns la concluzia că cele mai multe anomalii de semnal din substanţa albă detectate prin rezonanţă magnetică la subiecţii vârstnici reprezintă rezultanta tulburărilor circulatorii cerebrale cronice sau infarctelor. Alţi autori au sugerat că aceste leziuni pot fi, cel puţin parţial, rezultatul hipoperfuziei generate de factori extracranieni, precum bolile cardiace sau hipotensiunea arterială sistemică (Amano T. şi colab. 1982). Deşi etiologia specifică bolilor substanţei albe detectate prin CT sau IRM este variabilă, se conturează din ce în ce mai clar ideea că ultima metodă oferă criterii mult mai discriminative pentru aprecierea leziunilor respective.

Lărgirea spaţiilor perivasculare poate explica prezenţa unor semnale IRM distincte de la nivelul substanţei albe. Aceste leziuni sunt intense, strălucitoare pe secvenţele ponderate în T_2, şi sunt localizate la baza creierului. S-a demonstrat că aceste anomalii de semnal sunt determinate, la subiecţii vârstnici, de lărgirea spaţiilor perivasculare Virchow-Robin (Awad I.A. şi colab. 1986). Hiperintensităţile reflectă prezenţa LCR în jurul vaselor penetrante datorită pierderilor de substanţă cerebrală din jurul lor. Corelaţiile cu examenele histopatologice au arătat că modificările amintite sunt asociate cu procese de demielinizare şi/sau de glioză în parenchimul cerebral din jurul vaselor.

După cum se poate observa din cele relatate, există o suprapunere semnificativă între modificările structurale prezente în creierul normal al vârstnicului şi cele observate în creierele bolnavilor cu demenţă. Cum cele mai multe forme de demenţă apar la populaţia de vârstă mai înaintată, putem conchide că nu există modificări patognomonice sesizate prin CT sau IRM care să se constituie într-un indicator precoce al demenţei. De aceea, nu este surprinzător faptul că cele mai multe dintre studiile realizate cu scopul de a identifica astfel de modificări au dat rezultate contradictorii. Elementele prezentate nu exclud totuşi ca evaluarea atrofiei corticale regionale să se poată corela mai îndeaproape cu existenţa demenţei. George A.E. şi colab. (1987), precum şi alţi autori au evidenţiat atrofii focale la nivelul lobilor temporali, ce se pot constitui într-un factor cu valoare predictivă în evoluţia unei demenţe Alzheimer. Printre alte anomalii relativ caracteristice demenţei Alzheimer se mai pot include: o lărgire marcată a fisurii lui Sylvius, atrofia scoarţei prefrontale şi lărgirea fisurii coroidiene/hipocampice (George A.L., de Leon M.J., 1985). De asemenea, aşa cum am arătat spectrul modificărilor substanţei albe asociate cu BA este destul de larg, semnificaţia lor fiind incomplet elucidată. Utilizarea diferitelor scoruri cantitative în evaluarea acestora, corelată şi cu celelalte investigaţii clinice, neuropsihologice, electrofiziologice şi imagistice, poate constitui un indicator util în stabilirea diagnosticului de demenţă Alzheimer, dar niciodată un criteriu patognomonic. Din alt punct de vedere însă, în faţa unui bolnav cu tablou de demenţă, evaluarea morfologică cerebrală prin CT şi/sau IRM constituie un element important în diagnosticul diferenţial. Astfel, în boala Pick s-a descris o atrofie preferenţială şi simetrică fronto-temporală (Davis

D.O., Pressman B.D., 1974). Pacienţii cu boală Huntington, aflaţi în stadii avansate, au o atrofie preferenţială a nucleilor striaţi (Anderson R.E., Jarcho L.N., 1981). Demenţa asociată cu SIDA este rezultatul unei encefalite subacute determinată de virusul HIV; cu toate că în aceste cazuri examenele imagistice realizate precoce pot fi normale, atrofia sau anomaliile difuze ale substanţei albe sunt comune (Snider W.D. şi colab. 1983). Leucoencefalita multifocală progresivă afectează preferenţial substanţa albă, iar boala Creutzfeldt-Jacob determină un pattern nespecific, generalizat şi progresiv de atrofie, cu lărgirea graduală atât a şanţurilor corticale, cât şi a ventriculilor (Schneck S.A., Hedley-White E.T., 1983).

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI (PET) este o metodă de investigaţie a metabolismului cerebral regional al glucozei, oxigenului şi a fluxului sanguin cerebral.

PET s-a utilizat pentru a evidenţia modificările în funcţiile cerebrale normale în timpul dezvoltării creierului precum şi o dată cu îmbătrânirea şi ca un răspuns la alterările structurale observate în bolile degenerative. Majoritatea acestor studii vizează perfuzia cerebrală şi metabolismul energetic. Acurateţea valorilor cantitative absolute depinde de mai mulţi factori, care includ anatomia exactă a structurilor cerebrale de interes şi modificările morfologice şi fiziopatologice ale stării patologice studiate.

Efectele îmbătrânirii la adulţii normali au fost studiate în relaţie cu metabolismul cerebral al oxigenului şi glucozei (Cutler N.R. şi colab. 1984, Frackowiak R.S.J. şi colab. 1982, 1988). Majoritatea studiilor PET, întreprinse pentru a măsura debitul sanguin cerebral (DSC), au evidenţiat o scădere uşoară, dar semnificativă a perfuziei substanţei cenuşii, o dată cu îmbătrânirea. Modificarea ratei de consum cerebral a oxigenului este mai puţin pronunţată. Fracţia de extracţie a oxigenului arată o uşoară creştere o dată cu înaintarea în vârstă, dar oricum nesemnificativă (Frackowiak R.S.J. şi colab. 1984). Studiile privind rata metabolică a glucozei cerebrale sunt echivoce: unii autori sugerează un declin semnificativ în relaţie directă cu înaintarea în vârstă (Kuhl D.E. şi colab. 1982), în timp ce alţii nu au constatat nici o modificare (De Leon M.J. şi colab. 1984). O posibilă explicaţie pentru aceste date contradictorii ar fi presupunerea că rata metabolică este strâns dependentă de starea generală de sănătate a subiecţilor normali. S-a constatat că subiecţii

riguros selecționați după criteriul absenței oricărei alte maladii, indiferent de natura acesteia, au o rată metabolică mult mai constantă decât cei de aceeași vârstă care au o maladie asimptomatică (ex.: HTA).

Studiile combinate asupra metabolismului și perfuziei cerebrale arată însă, fără echivoc, că acești doi parametri se găsesc într-o interdependență strânsă și constantă într-un creier normal, având o rată de extracție a oxigenului de 40% (Lebrun-Grandie P. și colab. 1983). Aceeași afirmație este adevărată pentru rata de consum a glucozei și DSC, la o rată de extracție a glucozei de aproximativ 11% (Frackowiak R.S.J. și colab. 1988).

Studiile PET în demențe au ridicat mai multe întrebări. S-a investigat rolul ischemiei cronice în patogenia unor demențe, corelațiile neuropsihologice cu localizarea ariilor focale de alterare a metabolismului cortical, relația cu ritmul de progresie a bolii și pattern-ul de alterare metabolică la pacienții cu demență vasculară și cu demență Alzheimer. S-a încercat astfel ca prin PET să se diagnosticheze diferențial demențele multiinfarct de demențele degenerative precum și alte tipuri de demențe subcorticale, folosind pattern-uri specifice de perturbare a metabolismului energetic (Gibbs J.M. și colab., 1986) și studii adiționale PET ale funcțiilor neurotransmițătorilor (Frackowiak R.S.J. și colab., 1987). De asemenea, această metodă a permis studiul funcției barierei hematoencefalice în diferite demențe, în relație cu transportul cationilor, folosind drept trasor-82-Rb.

Primele studii PET în demența Alzheimer au demonstrat în formele de demență ușoară și moderată un declin generalizat, de circa 20% al DSC și al ratei de metabolizare cerebrală a oxigenului, comparativ cu un lot martor de aceeași vârstă (Frackowiak R.S.J. și colab., 1988). Aceste scăderi au distribuție regională, cele mai severe anomalii apărând bilateral și, de obicei, simetric, în cortexul temporal posterior și parietal. Pe măsură ce boala avansează, declinul funcțional global atinge o medie de 40%, la modificările temporo-parietale menționate asociindu-se și anomalii în cortexul frontal (Durara R. și colab., 1986). Tulburările în metabolismul oxigenului se corelează cu severitatea demenței. Există o oarecare menajare a metabolismului oxigenului din ariile corticale primare motorii, senzitive și, în mod deosebit, vizuale. Această constatare constituie o diferență față de declinul metabolic observat în

îmbătrânirea normală, în care ariile corticale primare sunt mai mult afectate decât ariile de asociaţie (Frackowiak R.S.J. şi colab., 1982). Studiile privind consumul de glucoză au reconfirmat aceste prime constatări. S-au încercat şi analize mult mai complexe ale tulburărilor de corelare funcţională interregională, a căror semnificaţie nu a fost clar definită în termeni fiziologici până în prezent (Haxby J.V. şi colab., 1985; Ford I., 1986). Şi în formele familiale de BA s-au descris pattern-uri dismetabolice asemănătoare celor din forma sporadică de boală (Cutler N.R. şi colab., 1985).

Modificările metabolice ale lobului temporal posterior şi parietal nu sunt totuşi, în totalitate, patognomonice maladiei Alzheimer. Kuhl D.E. şi colab. (1985) au demonstrat modificări PET asemănătoare şi în demenţa asociată cu boala Parkinson. În schimb, hidrocefalia normotensivă se asociază cu o depresie mult mai difuză a metabolismului cortical (Jagust W. J. şi colab., 1985). Alţi autori au arătat că în demenţa Pick hipometabolismul cortical este focal, localizat la nivelul lobului frontal (Franck G. şi colab., 1986); un pattern similar s-a identificat în demenţa din sindromul Steele-Richardson-Olszewski (D'Antona R. şi colab., 1985). În demenţa din maladia Huntington s-au evidenţiat anomalii corticale difuze care sunt însă precedate de alterări ale metabolismului la nivelul caudatului (Mazziotta J.C. şi colab., 1985). Modificările PET pot antedata apariţia mişcărilor coreice la subiecţii cu risc de boală şi constituie astfel un marker al formei subclinice de boală (Kuhl D.E. şi colab., 1985; Hazden M.R. şi colab., 1986). De asemenea, PET a permis corelarea deficitelor neuropsihologice cu anomaliile focale ale metabolismului cortical. Astfel, afazia, apraxia şi tulburările mnestice se pot corela cu asimetrii focale ale alterărilor metabolice (Durara R. şi colab., 1986; Gradz C. L. şi colab., 1986). Pe măsură ce rezoluţia camerei pentru PET se va ameliora, asemenea studii corelative vor deveni mai precise şi mai informative cu privire la alterarea diferitelor funcţii corticale care constituie substratul modificărilor comportamentale complexe din demenţe.

În diferenţierea maladiei Alzheimer de demenţele subcorticale s-au utilizat şi examene PET care vizează studiul sistemelor dopaminergice, descriindu-se diferite pattern-uri ale modificărilor pre şi postsinaptice. Astfel, în boala Parkinson apare un declin specific în rata de acumulare şi retenţia de ^{18}F-DOPA la nivelul striatului (Leenders K.L. şi colab., 1986). În sindromul Steele-Richardson-

Olszewski este afectată atât componenta presinaptică cât şi cea postsinaptică a transmisiei dopaminergice (Leenders K.L. şi colab., 1987). În maladia Huntington apare o alterare postsinaptică, cu captare normală a ^{18}F-DOPA la situsurile presinaptice (Leenders K.L. şi colab., 1986). Astfel de pattern-uri diferenţiate, asociate perturbărilor specifice ale metabolismului energetic, constituie informaţii diagnostice de mare specificitate şi sensibilitate.

Spre deosebire de maladiile amintite, demenţele multiinfarct evidenţiază un pattern al tulburărilor de metabolism şi de perfuzie caracterizat printr-o distribuţie aleatorie şi focală, pe fondul unei diminuări generalizate (Kuhl D.E. şi colab., 1985). De asemenea apar defecte PET atât în substanţa albă cât şi în cea cenuşie. Nu există nici o diferenţă din punct de vedere al pattern-ului PET între demenţa multiinfarct şi demenţa Binswanger. În ambele forme de demenţă se evidenţiază un cuplaj normal între perfuzie şi metabolism, la nivelul întregului encefal, dacă studiul PET se efectuează într-o etapă stabilă, între două accidente ischemice acute (Frackowiak R.S.J. şi colab., 1981). Unii pacienţi care se prezintă pentru apariţia unor tulburări sugestive pentru un sindrom demenţial, au ocluzii arteriale cervicale extinse iar examenul PET demonstrează creşteri submaximale ale extracţiei de oxigen, ceea ce indică o decompensare hemodinamică (Gobbs J.M., 1986). Un astfel de pattern fiziopatologic nu se suprapune ischemiei cronice, dar reprezintă, probabil, o stare precară care predispune la exacerbări ischemice reale, repetate ulterior. De aceea, pe lângă diferenţierea între variatele tipuri de demenţe, nu este surprinzător faptul că PET este extrem de sensibilă la evidenţierea alterărilor ischemice. Ameliorarea camerei PET va creşte probabil sensibilitatea acesteia la moartea celulară prin ischemie, ceea ce va antrena perspectiva identificării pacienţilor cu modificări mixte ischemice şi degenerative.

În cazurile limită, se recomandă efectuarea PET în paralel cu celelalte tehnici imagistice citate mai sus. Deşi această investigaţie asigură reuşita diagnosticului în 90% dintre cazuri, ea nu poate fi încă introdusă în algoritmul investigaţiilor paraclinice de uz curent. În prezent PET rămâne un instrument util pentru activitatea de cercetare.

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE FOTON UNIC (SPECT) este o altă tehnică imagistică metabolică, dar mult mai uşor şi mai frecvent utilizată decât PET.

Robert P.H. şi colab. (1992) au studiat un lot de subiecţi cu boala Alzheimer la care s-a utilizat SPECT având trasor ^{99m}Tc HMPAO (hexametilpropilenamineoxime). S-a remarcat o corelaţie bilaterală între severitatea procesului demenţial autentificat prin teste neuropsihologice şi fixarea trasorului la nivelul carrefour-ului temporalo-parieto-occipital. Aceste corelaţii sunt nesemnificative atunci când nivelul de deteriorare cognitivă este minor şi invers. În acest fel, metoda permite o bună corelaţie între modificările morfofuncţionale şi datele clinice.

În general se consideră că pacienţii cu sindroame demenţiale trebuie investigaţi întâi din punct de vedere CT, metodă care permite evidenţierea unor leziuni cerebrale structurale care să discrimineze între diferitele etiologii. IRM este utilă pentru evidenţierea leziunilor mici din substanţa albă şi de la nivelul structurilor temporale profunde; în acest fel informaţia furnizată poate exclude o multitudine de alte cauze.

Neuroimagistica este utilă în cazurile cu simptome precoce sau la care debutul şi evoluţia clinică sunt atipice. În ansamblu, tehnologia modernă de investigaţie morfologică şi funcţională a creierului a contribuit esenţial la precizarea diagnosticului precoce în această categorie de afecţiuni. Biopsia cerebrală rămâne însă, până în prezent, metoda cea mai sigură în elucidarea diagnosticului pozitiv.

4.4. BIOPSIA CEREBRALĂ. CAZUISTICĂ PERSONALĂ

Tratamentul raţional al leziunilor intracraniene trebuie să aibă la bază un diagnostic clinic corect. Astfel, pentru determinarea unei anumite strategii terapeutice este necesară diferenţierea leziunilor inflamatorii de cele degenerative şi neoplazice.

Tehnicile de imagistică neuroradiologică modernă din ultima decadă reprezintă o revoluţie majoră în evaluarea patologiei structurilor intracraniene, dar cu ajutorul acestora nu putem stabili un diagnostic tisular corect. Pentru diagnosticarea precisă a leziunilor intracraniene se utilizează din ce în ce mai mult biopsia cerebrală prin combinarea imagistică cu instrumentaţia stereotaxică. Acest fapt a revoluţionat neurochirurgia modernă şi a clarificat multe din necunoscutele patologiei cerebrale.

Tomografia computerizată şi IRM localizează precis leziunile cerebrale cu un diametru de aproximativ 5 mm, iar biopsia stereotaxică este metoda sigură de abordare a lor. Prin urmare, precizia legată de determinarea optimă a locului de unde trebuie prelevată biopsia este absolută.

Operaţiile intracraniene implică adesea un risc semnificativ, iar biopsiile efectuate prin craniotomie sunt urmate rar de terapia operatorie sau de decompresiune. Datorită acestui fapt, biopsiile stereotaxice direcţionate au ajutorul CT şi a IRM au dus la evitarea unui număr mare de craniotomii şi la aplicarea raţională a terapiilor nechirurgicale (radioterapie, chimioterapie). Prin urmare, factorii cei mai importanţi care ne determină a recurge la biopsie sunt: siguranţa tehnică, acurateţea diagnosticului şi utilitatea clinică a rezultatelor.

Indicaţii

Indicaţia primară a biopsiei stereotaxice este reprezentată de prezenţa leziunilor nespecifice de pe studiile de imagerie modernă. Metodele neuroradiologice actuale nu precizează dacă un anume proces este inflamator sau neoplazic, iar în cadrul neoplaziilor nu pot determina gradul de malignitate. Decizia chirurgicală sau nechirurgicală nu este posibilă în lipsa unei informaţii diagnostice sigure. La astfel de cazuri procedeul cheie este biopsia stereotaxică. În cazul leziunilor superficiale, pentru efectuarea biopsiei putem utiliza craniotomia. O altă indicaţie a biopsiei stereotaxice o reprezintă leziunile cerebrale intrinseci, ce pot fi abordate prin chirurgia deschisă, dar cu riscul unor sechele funcţionale mari. În această categorie intră leziunile centrencefalice, pineale, de ventricul trei şi de trunchi cerebral.

Dileme diagnostice pun în special neoplasmele regiunii pineale, datorită varietăţii tipurilor patologice. Astfel, din cauza prezenţei diferitelor tipuri tisulare din pineală pot apare tumori variate.

Definirea diagnosticului histologic nu este totdeauna posibilă prin studii neuroradiologice. Pe de altă parte, în unele neoplasme ale regiunii pineale terapiile nechirurgicale par a fi mult mai bune, dar ele devin raţionale şi eficace numai după analizarea biopsică. În plus, anumite leziuni chistice benigne sunt diagnosticate şi tratate eficient prin chirurgia stereotaxică.

Puncţionarea şi aspirarea chisturilor sub directă vizualizare, prin intermediul cerebroscopului stereotaxic, oferă o siguranţă

potențială în practicarea acestui mod terapeutic. Aspirarea chisturilor coloizi depinde de vâscozitatea conținutului lichidian.

Riscuri

Atenția care trebuie dată consolei scanner în selectarea țintei este vitală pentru reducerea riscurilor și obținerea unor rezultate biopsice optime. Optimizarea imaginilor de detectare a leziunii este esențială. Ea se obține prin administrarea intravenoasă a unei doze duble de substanță de contrast cu un interval între imagini de 30 – 60 minute, timp suficient pentru ca substanța de contrast să treacă prin bariera hematoencefalică. Deoarece se preferă prelevarea țesutului din centrul leziunii, selecția țintei se face în funcție de marginea întărită care delimitează procesul patologic. Lipsa experienței neuropatologice și prelevarea biopsiei din aria necrotică, chistică sau de la nivelul edemului înconjurător duc la obținerea unor rezultate eronate.

Leziunile de la nivelul suprafeței periventriculare, precum și cele polare trebuie abordate cu mare atenție.

Biopsiile efectuate din pereții chisturilor pot provoca hemoragii mari în cavitatea acestora. În astfel de cazuri, se efectuează mai întâi aspirarea chistului și instalarea unui sistem de drenaj permanent intermitent și se urmărește pacientul prin intermediul imaginii de pe monitor până la colabarea chistului. După reducerea chistului, biopsierea peretelui acestuia se face cu mai mare siguranță, întrucât definiția imaginii se ameliorează foarte mult. O grijă extremă se va acorda leziunilor vasculare sau leziunilor adiacente unui vas major. În astfel de situații se impune mai întâi efectuarea angiografiei sau a rezonanței magnetice cu contrast. Înainte de biopsie trebuie bine delimitată vascularizația arterială majoră dar și structurile venoase superficiale și profunde. Informația legată de fluxul sanguin este percepută de neuroradiolog pe IRM și transpusă pe imaginile CT pentru asistarea selecției țintei. Tehnica fuzionării multimodale a imaginilor este frecvent utilizată, ea permițând compilarea informației diagnostice de pe scanningul CT, IRM, PET prin vizualizare tridimensională. În acest fel poate fi ușor de determinat localizarea leziunii și relațiile sale cu vasele majore, în spațiul stereotaxic.

Actualmente, există programe de IRM care oferă o prezentare rapidă a țintei și care permit simularea abordului și modificarea traiectoriei. Mai mult, malformațiile vasculare oculte sunt depistate

mai bine cu ajutorul IRM. Biopsia stereotaxică a acestor leziuni, atunci când nu poate fi evitată, reclamă o prudenţă extremă.

În cazul leziunilor multiple, responsabilitatea selectării locului optim pentru biopsie revine neuroradiologului.

Selectarea ţintei este influenţată de o multitudine de factori. Aria de intrare de-a lungul unei zone arteriale majore este considerată relativ sigură. Ariile necrotice şi chistice trebuie evitate.

În sfârşit, neuroradiologii trebuie încurajaţi să joace un rol mai important în detalierea şi planificarea preliminară a biopsiei şi în asistarea neurochirurgului la efectuarea cu succes a acesteia. Prima treaptă a efectuării procedeului stereotactic constă în obţinerea unor imagini multimodale de înaltă calitate. Nu trebuie luat în consideraţie nici un compromis.

Planificarea şi operaţia vor fi încredinţate unui grup întreprinzător de radiologi, chirurgi şi histopatologi, dotaţi cu experienţă, atenţie şi mult interes. Numai în aceste condiţii putem obţine cu procedeul analizat rezultate sigure.

Complicaţii

Complicaţia majoră este hemoragia intracraniană extraaxială (hematomul extradural sau subdural) şi intracerebrală. Această complicaţie poate fi evitată prin corectarea prealabilă a coagulopatiilor şi prin identificarea preoperatorie a malformaţiilor vasculare, pe baza criteriilor tomografiei computerizate, a rezonanţei magnetice şi a angiografiei.

Prevenirea complicaţiilor hemoragice extraaxiale se face prin evitarea decolării durei de craniu şi deci a formării unui spaţiu potenţial pentru acumularea unei colecţii hemoragice epidurale.

Prevenirea hemoragiei intracraniene depinde şi de atenţia pe care o acordăm controlului hipertensiunii sistemice în perioada pre şi intraoperatorie, precum şi de supravegherea parametrilor de coagulare, în cazul anticipării unei coagulopatii.

Infecţia nu reprezintă o sursă semnificativă de complicaţii atunci când se respectă regulile de sterilitate. Alte complicaţii rare se referă la accentuarea deficitelor neurologice şi la crizele convulsive intraoperatorii care pot fi controlate sau prevenite cu ajutorul anticonvulsivantelor.

Morbiditatea şi mortalitatea acestei tehnici este de 0% – 1%.

Interpretarea eşantioanelor biopsice

Anatomopatologul trebuie să privescă biopsia cerebrală ca pe o consultaţie clinicopatologică. Astfel, pentru interpretarea cu acurateţă a biopsiei este necesar ca pe tot parcursul procedeului să existe o strânsă colaborare între histopatolog şi neurochirurg. Chiar în aceste condiţii se impune ca diagnosticul pus de anatomopatolog să ţină seama şi de interpretarea radiologului. Prin urmare, interpretarea biopsiei şi diagnosticul diferenţial trebuie făcute de un neurochirurg dotat, de un anatomopatolog şi de un neuroradiolog experimentaţi. Neuroradiologul ajută la fixarea ţintei şi la analizarea imaginii CT; neurochirurgul dă informaţii cu privire la consistenţa ţesutului prin gradul de dificultate întâlnit în timpul extirpării acestuia; anatomopatologul analizează eşantioanele reprezentative şi emite decizia finală cu privire la diagnostic.

Dezavantajele biopsiei stereotaxice se referă la dimensiunea prea mică a fragmentului tisular. Cele 2 – 3 fragmente tisulare recoltate din jurul aceluiaşi punct au dimensiuni de aproximativ 2 mm. Oricum, există şi posibilitatea prelevării unor piese mai mari precum şi a biopsiilor multiple făcute de-a lungul unei singure traiectorii. Totuşi, în aceste condiţii biopsia stereotaxică poate aduce eşantioane caracteristice la peste 90% din cazuri.

Avantajul biopsiei stereotaxice constă în posibilitatea prelevării ţesutului din partea cea mai reprezentativă a masei delimitată precis cu ajutorul CT. Acest fapt oferă şansa obţinerii unui diagnostic histologic precis.

Punctul cel mai reprezentativ din masa procesului patologic variază cu tipul leziunii. În cazul leziunilor chistice cel mai bun material pentru diagnostic se află în perete, în timp ce în neoplasmele solide aria cea mai reprezentativă se află în partea centrală.

Concordanţa punctului ţinută faţă de locul biopsiei este de 1 – 3 mm.

În biopsiile deschise făcute la vedere, prin craniotomie, neurochirurgul poate întâmpina dificultăţi în delimitarea procesului patologic. Aceasta duce uneori la prelevarea de ţesut cerebral normal din jurul leziunii. În astfel de cazuri este dificil de diferenţiat şi glioza reactivă de porţiunea infiltrativă a unui gliom.

4.5. EVALUAREA MODIFICĂRILOR ULTRASTRUCTURALE PRIN MICROSCOPIE ELECTRONICĂ

În ultimii 15 ani rezultatele cercetărilor de histopatologie realizate cu ajutorul microscopului fotonic au fost substanţial completate cu studii de microscopie electronică de transmisie de înaltă rezoluţie sau cu cercetări de imunocitochimie şi imunoelectronomicroscopie. Există o bogată literatură de specialitate care se referă la rezultatele cercetărilor obţinute prin microscopie electronică în BA. Multe din rezultatele acumulate în diferite laboratoare au fost publicate într-o serie de lucrări de referinţă – Hirano A., 1981; Masters C.L. şi colab., 1994; Riederer P. şi colab., 1994. În prezent, majoritatea specialiştilor în domeniu sunt de acord că următoarele tipuri de alterări ultrastructurale ar fi specifice în BA:

a) plăcile senile sau neuritice cu miez de amiloid (*neuritic senile plaque core amiloid*) cu localizare extracelulară;
b) încrengături (gheme) neurofibrilare (*neurofibrillary tangles*, NFT) cu localizare intraneuronală;
c) corpii Hirano;
d) degenerarea granulovacuolară;
e) angiopatia congofilică;
f) reducerea raporturilor dintre sinapse şi neuroni (Bertoni-Ferddari, 1988; Fattoretti P. şi colab., 1994).

Pe baza analizei unui bogat material ilustrativ, rezultat din cercetările de microscopie electronică, se apreciază că nu întotdeauna alterările menţionate mai sus se pot distinge cu uşurinţă în imaginile publicate de diferiţi autori. Cele mai multe cercetări ultrastructurale se referă la plăcile senile şi la încrengăturile neurofibrilare, fără precizări de localizare clară la nivelul corpului celular sau în terminaţiile nervoase, axoni sau dendrite.

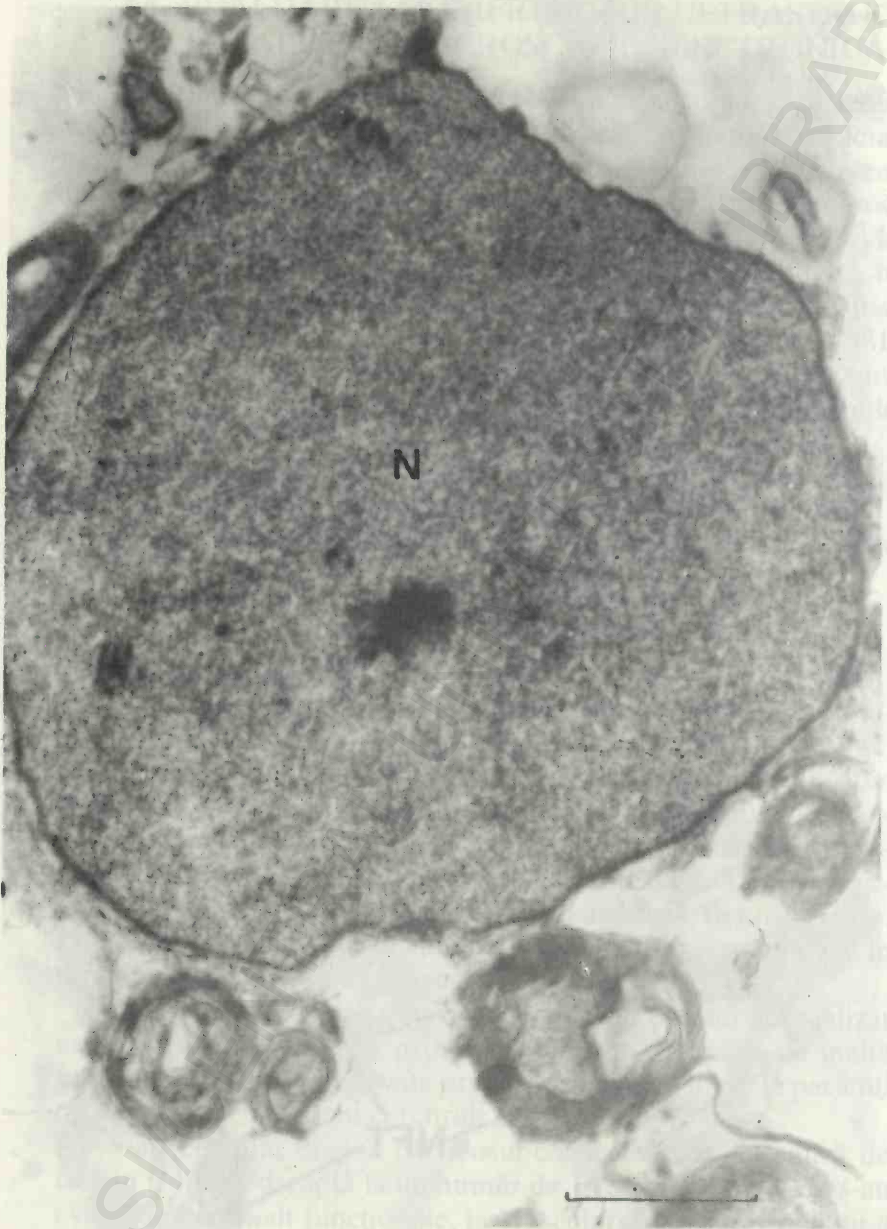
Plecând de la aceste observaţii, în ultimii trei ani am realizat explorări ultrastructurale prin microscopie electronică de înaltă rezoluţie pe ţesuturi prelevate prin biopsie cerebrală de la pacienţi cu BA sau alte afecţiuni cerebrale.

S-au efectuat biopsii corticosubcorticale printr-o gaură de trepan frontală dreaptă la un număr de 19 cazuri. În general s-au evitat zonele înalt funcţionale, iar vascularizaţia cerebrală nu a fost compromisă.

Examinările CT şi IRM au permis evitarea erorilor de diagnostic şi predeterminarea locului de prelevare a biopsiei. Nu s-au semnalat complicaţii postoperatorii.



PLANŞA 1. Cazul G.I., 61 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Secţiune ultrafină prin cortexul cerebral, zona albă. Se observă nucleul unui neuron (N) detaşat de restul celulei ca urmare a distrugerii neuronilor. Numeroşi axoni, secţionaţi transversal, prezintă alterări ale tecii de mielină şi NFT. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 2. Cazul G.I., 61 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Nucleul (N) eliberat din neuron ca urmare a ruperii membranei celulare, imagine similară cu cea din planşa 1. Bara = 1 µm (Foto: P. Ploaie).



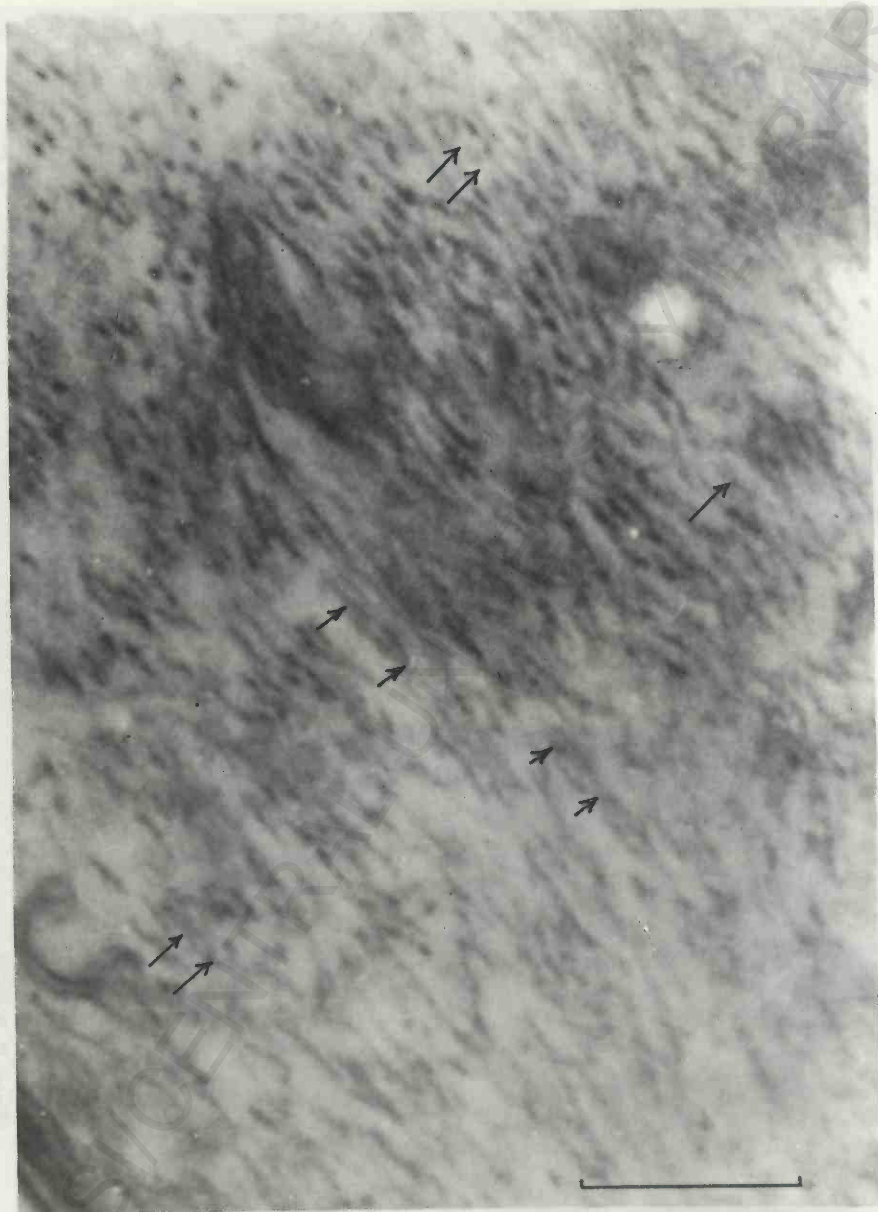
PLANŞA 3. Cazul A.G., 63 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Secţiune ultrafină prin zona albă din cortexul cerebral. Se observă deteriorarea gravă a tecii de mielină şi hipertrofia mitocondriilor (M) care ocupă întregul spaţiu destinat axoplasmei. Bara = 0,5 µm (Foto: P. Ploaie).



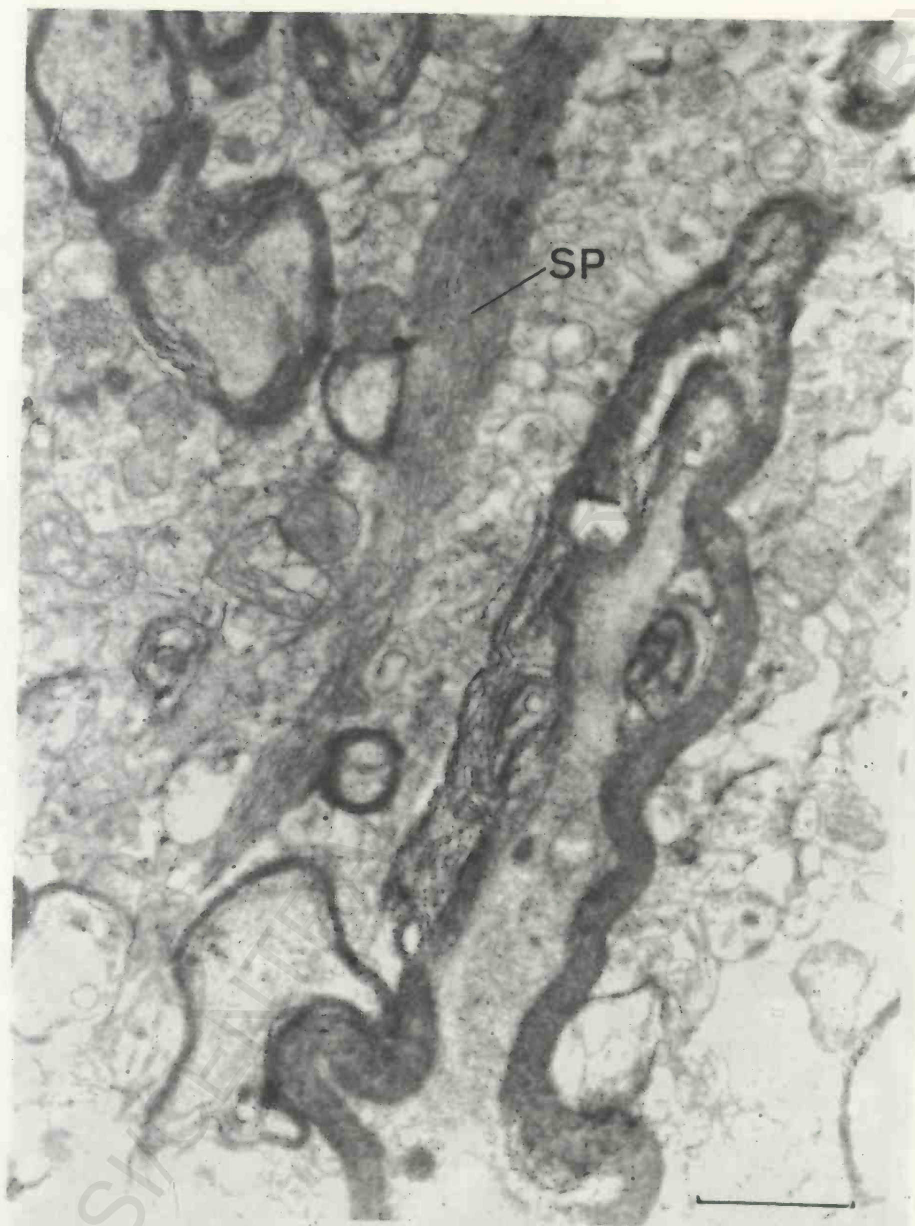
PLANŞA 4. Cazul A.G., 63 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Se observă zone de deteriorare a tecii de mielină sau de dispariţie a acesteia. Săgeţile marchează prezenţa filamentelor de tip PHF, într-un axon mielinic, specifice bolii Alzheimer. Bara = 0,5 µm (Foto: P. Ploaie).

PLANŞA 5. Cazul G.I., 61 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Secţiune ultrafină, transversală printr-un axon mielinic. Teaca de mielină arată o „despletire" cu rupere laterală şi eliberarea NFT. Axonul este lipsit de axoplasmă şi organite celulare. Bara = 1 µm
(Foto: P. Ploaie).

PLANŞA 6. Cazul G.I., 61 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Secţiune ultrafină printr-un axon mielinic hipertrofiat în care s-a format un ghem neurofibrilar gigant (NFT). Spaţiul dintre NFT şi teaca de mielină este lipsit de axoplasmă. Bara = 0,5 µm
(Foto: P. Ploaie).



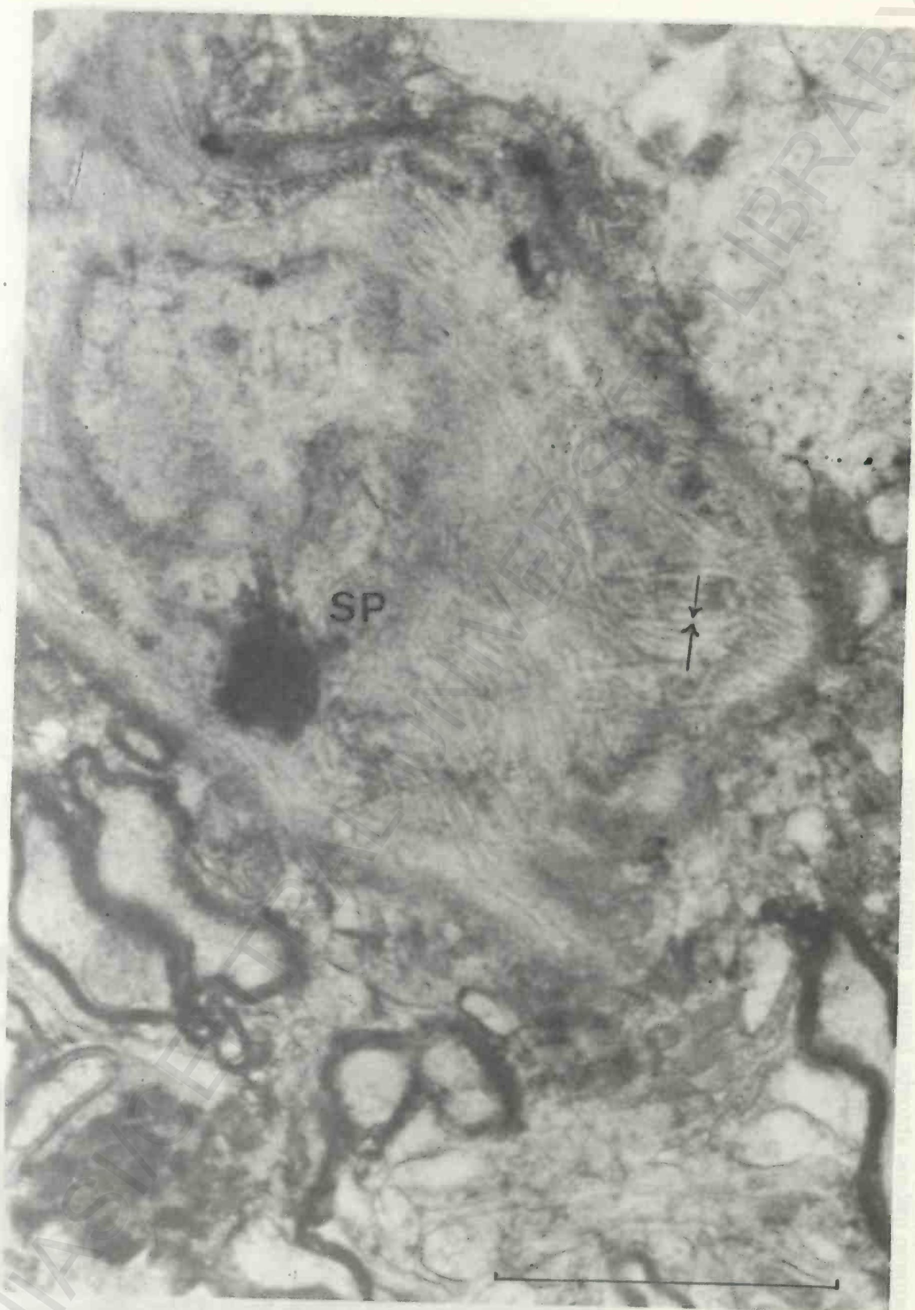
PLANŞA 7. Porţiune de NFT, din planşa 6, mult mărită. Se observă filamentele de tip PHF (săgeţi). Bara = 0,2 µm (Foto: P. Ploaie).



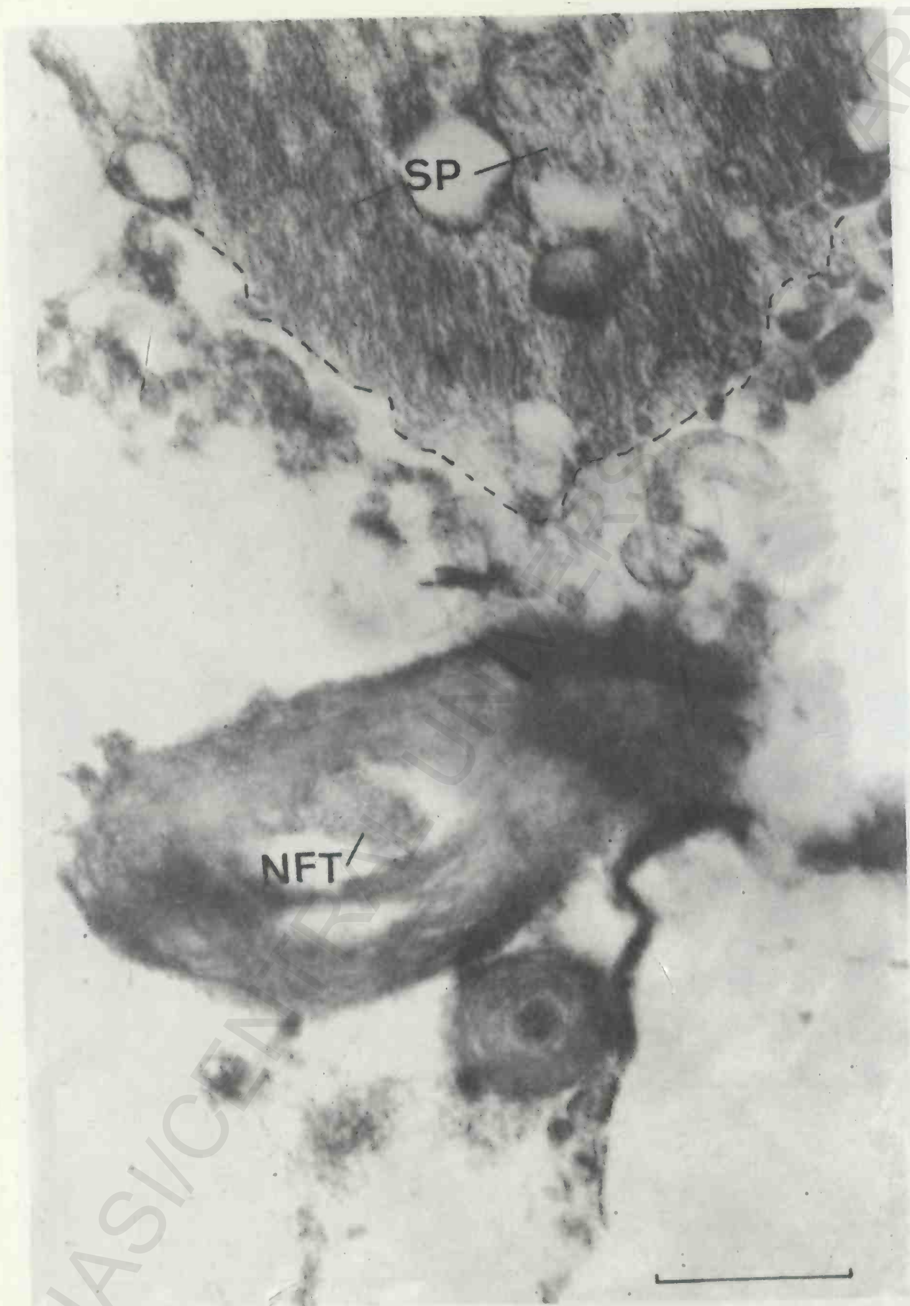
PLANŞA 8. Cazul A.G., 63 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer. Secţiune ultrafină printr-o placă senilă (SP) sau placă neuritică. Se observă acumularea de amiloid în formă de bandă fusiformă înconjurată de axoni mielinici cu deteriorări în teaca de mielină şi axoni amielinici. Bara = 1 µm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 9. Cazul C.F., 57 ani. Diagnostic clinic de boală Alzheimer şi chist subarahnoidian frontal dreapta. Secţiune ultrafină printr-un NFT format din microtubuli secţionaţi longitudinal şi transversal. În masa de microtubuli se observă mitocondrii degenerate. Bara = 1 μm
(Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 10. Acelaşi caz din planşa 9. Secţiune ultrafină printr-o placă senilă (SP) sau neuritică. Se observă clar miezul central format din filamente de amiloid înconjurat de numeroşi axoni mielinici secţionaţi transversal. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



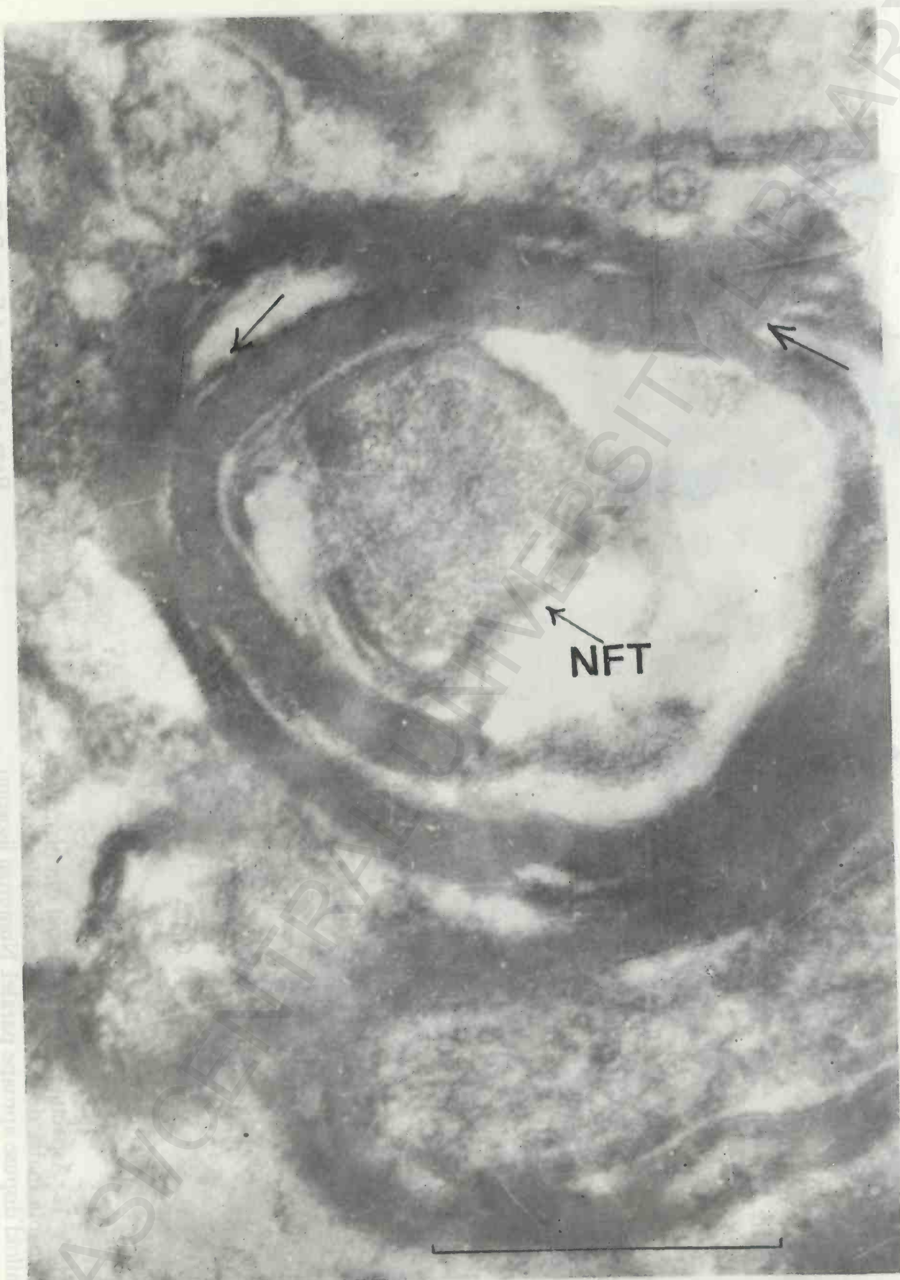
PLANŞA 11. Cazul Z.V., 50 ani. Diagnostic clinic de anevrism de arteră sylviană. Secţiune ultrafină prin zona corticală albă. Placa senilă (SP) cu amiloid înconjurată de axoni mielinici purtători de NFT. Bara = 1μm
(Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 12. Aspectul plăcii de amiloid din planşa 9. La o treaptă înaltă de mărire se observă filamentele de amiloid dispuse aproape paralel. Numeroşi lisosomi aplatizaţi înconjoară placa. Bara = 1 μm (Foto: P. Ploaie).



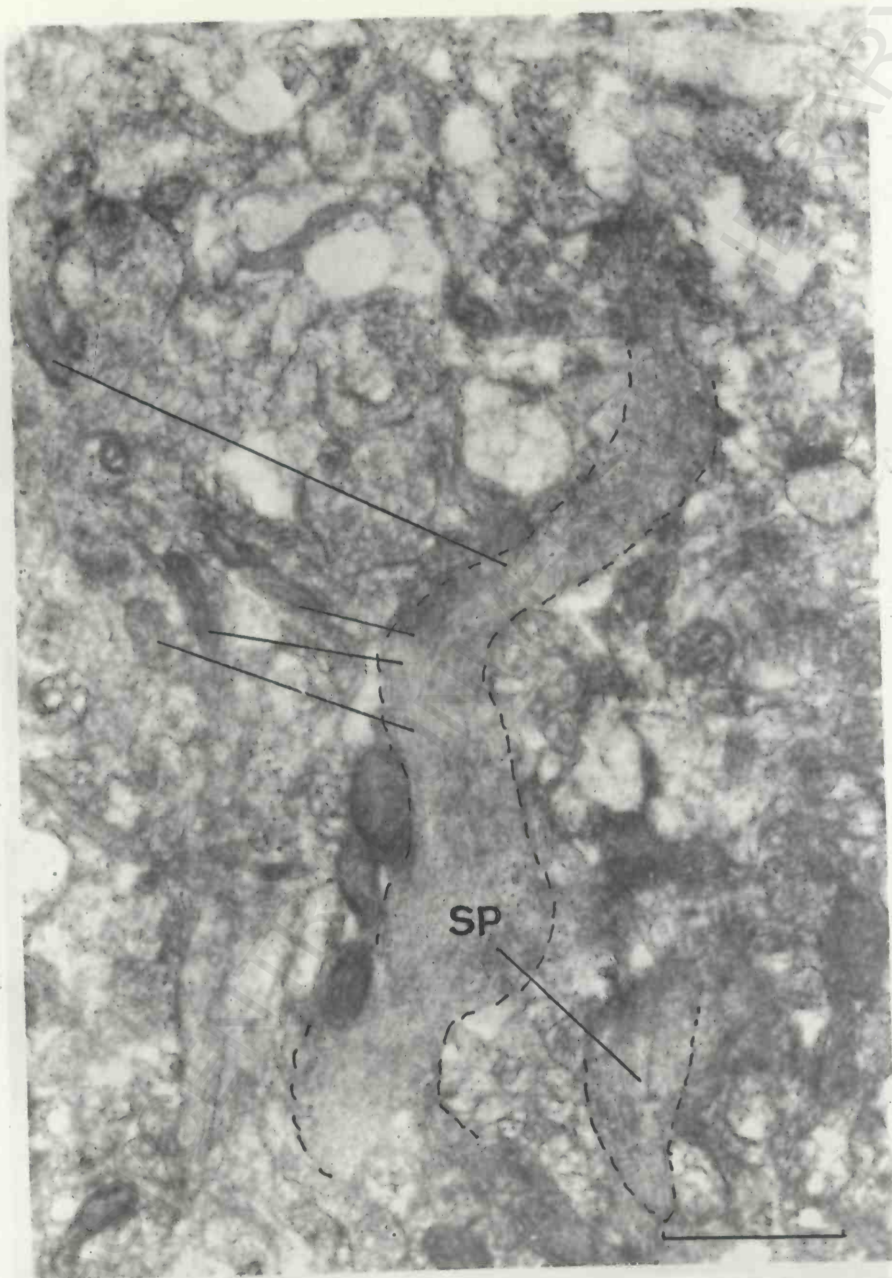
PLANŞA 13. Acelaşi caz, Z.V., 50 ani. Axoni din cortexul alb cu alterări grave la nivelul tecii de mielină. Bara = 0, 5 μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 14. Cazul C.V., 44 ani. Diagnostic clinic de anevrism de arteră comunicantă dreaptă anterioară. Secţiune ultrafină prin zona corticală albă. Axonii prezintă alterări în teaca de mielină (săgeţi) şi NFT. Axonii sunt lipsiţi de axolemă şi axoplasmă. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



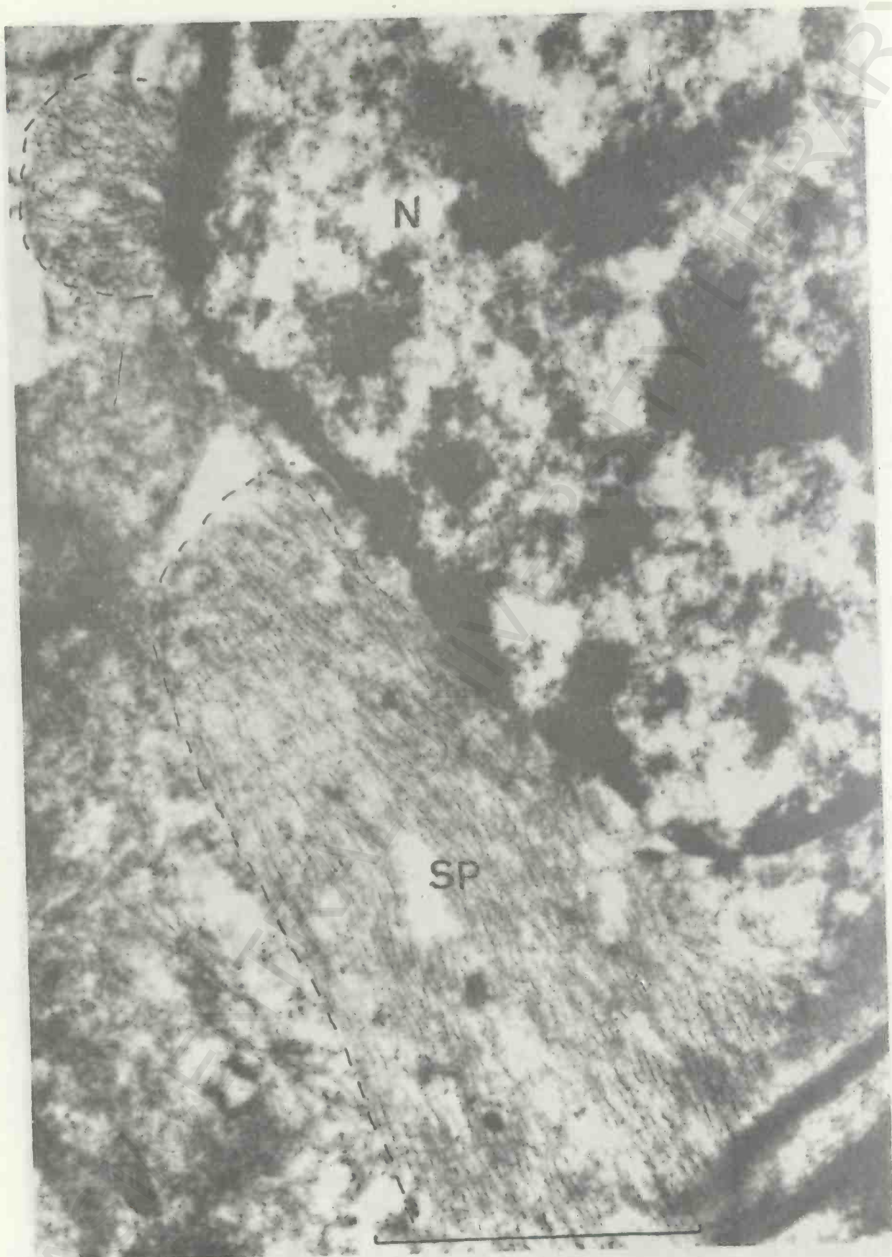
PLANŞA 15. Acelaşi caz din planşa 14. Secţiune ultrafină longitudinală printr-un axon mielinic. Se observă alterări în teaca de mielină (săgeţi) şi prezenţa filamentelor de tip PHF (săgeţi scurte) în ghemul de neurofibrile din axon. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



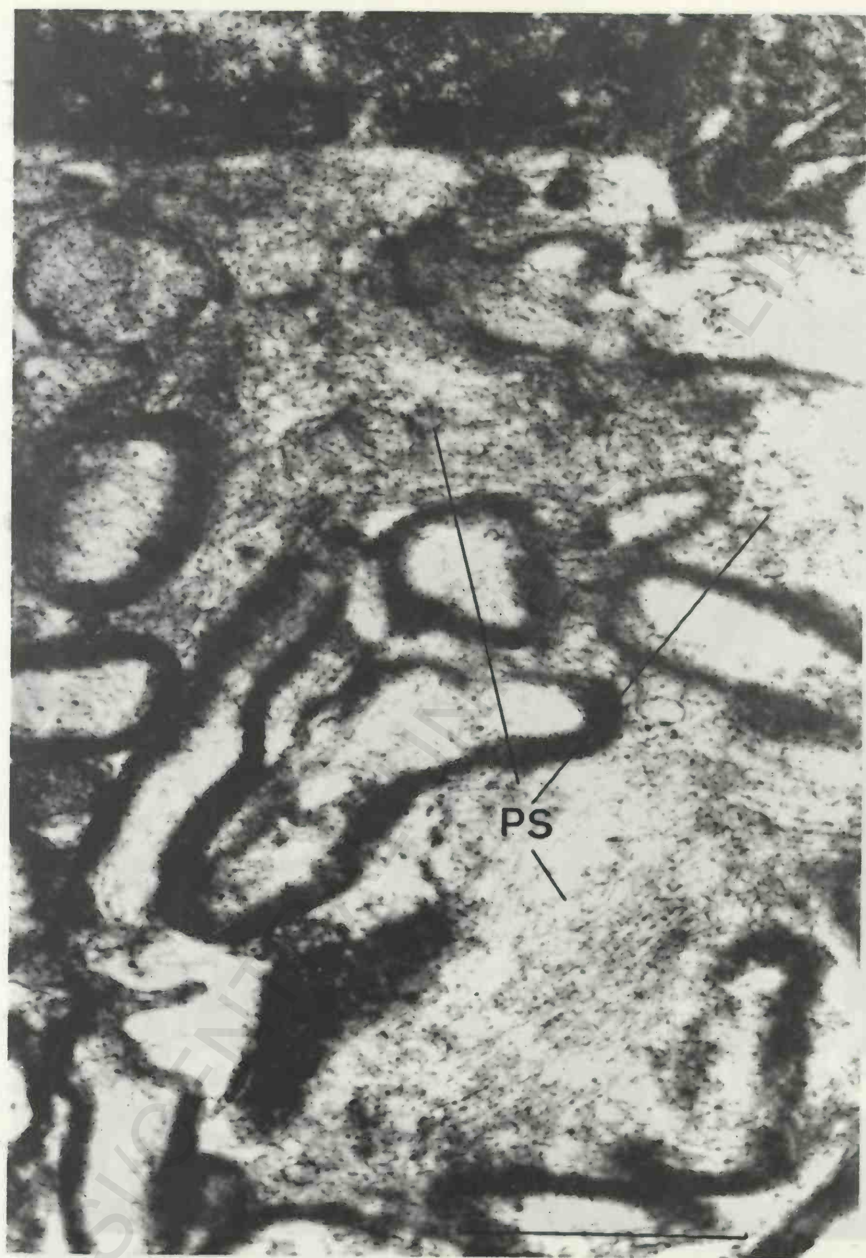
PLANŞA 16. Cazul R.A., 56 ani. Diagnostic clinic: proces abiotrofic cerebral. Formarea unei plăci senile (SP) cu amiloid. Bara = 1 μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 17. Aspectul unei porţiuni din planşa 16 la o treaptă înaltă de mărire. Se observă aspectul de „păr ondulant" al filamentelor de amiloid. Bara = 0,5µm (Foto: P. Ploaie).



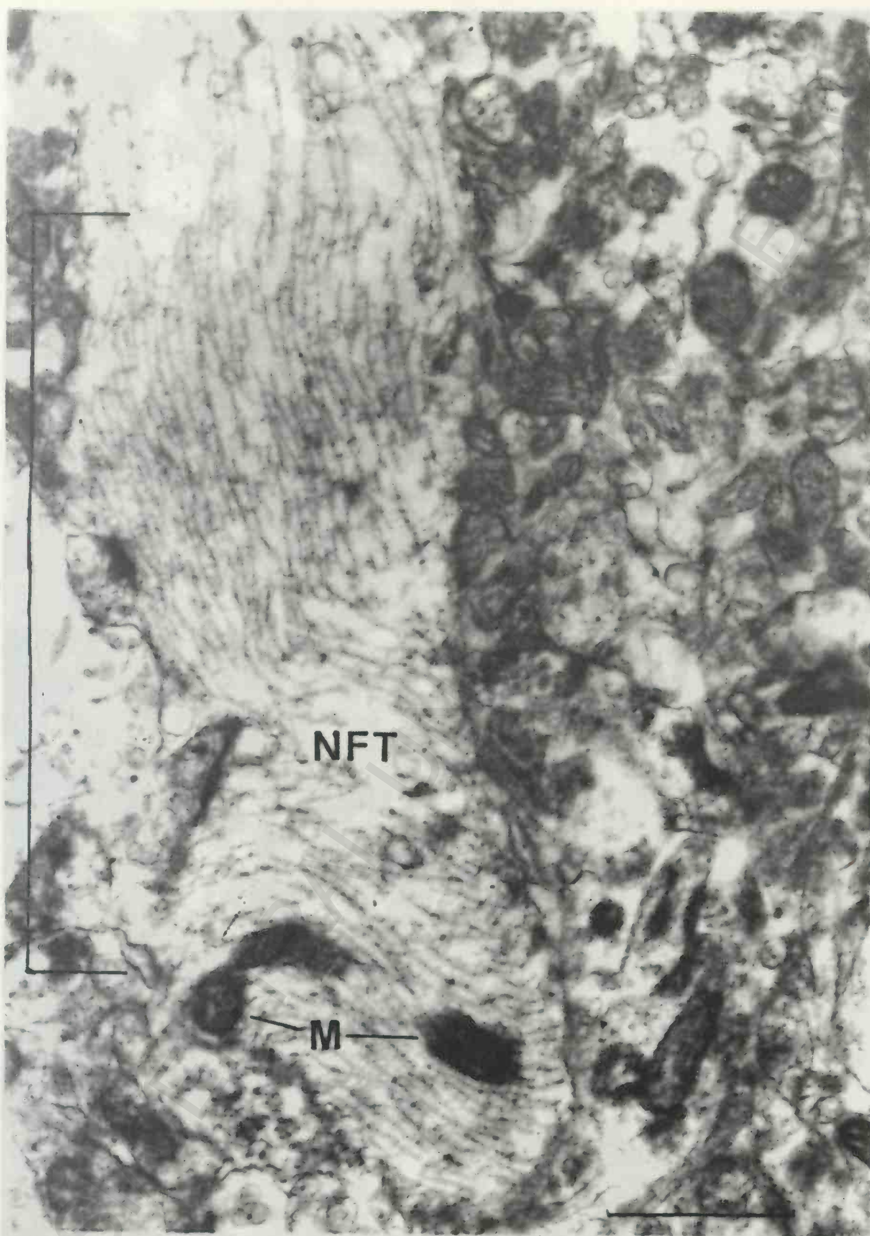
PLANŞA 18. Cazul M.C., 16 ani. Diagnostic clinic: adenom hipofizar, atrofie cerebrală şi hidrocefalie internă. Placă amiloidică senilă (SP) în apropierea unui nucleu (N). Secţiune ultrafină practicată în zona dintre materia albă şi cea cenuşie. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 19. Acelaşi caz ca în planşa 18. Aspectul ultrastructural al unei plăci senile cu amiloid (PS) formată printre numeroşi axoni mielinici secţionaţi transversal. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



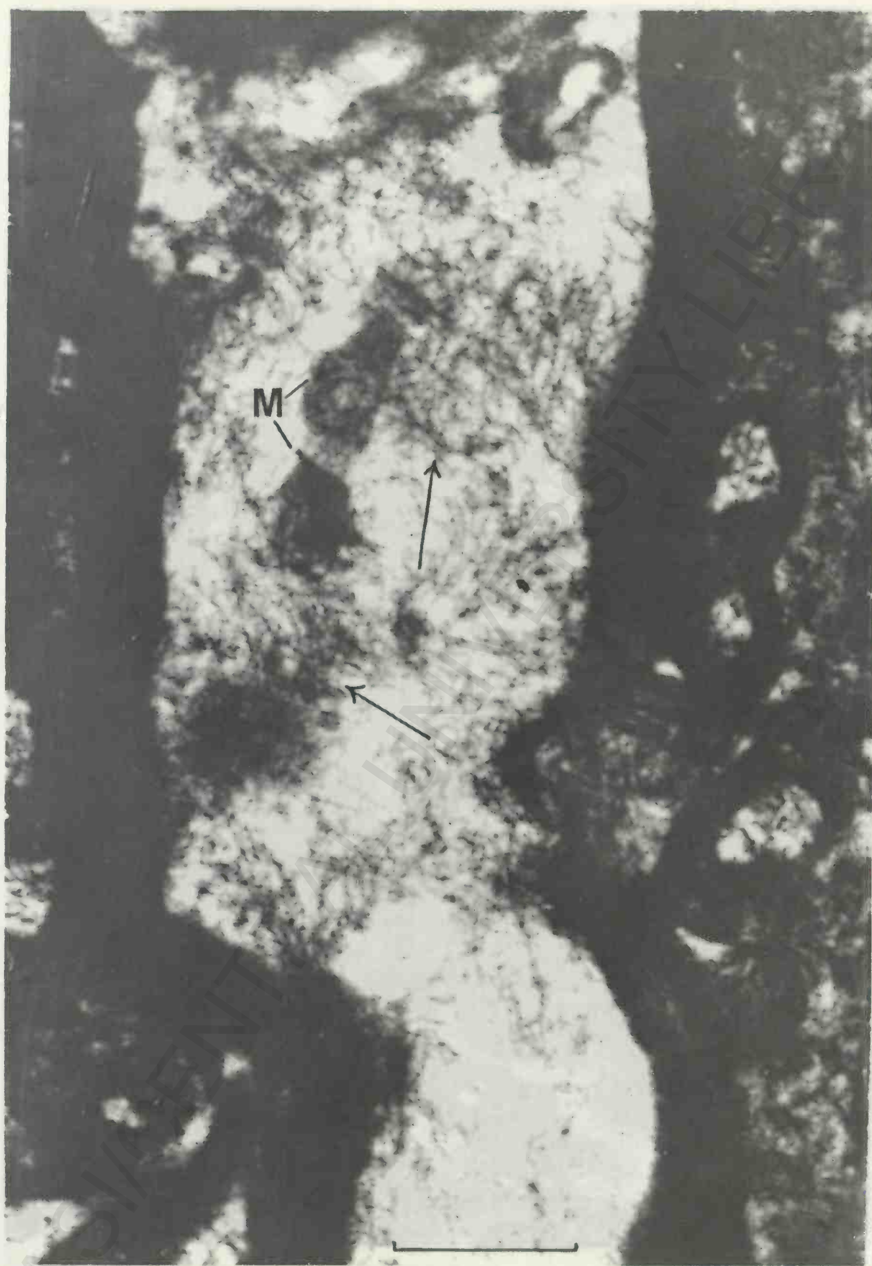
PLANŞA 20. Acelaşi caz ca în planşa 18. Porţiune dintr-o placă senilă cu amiloid la o treaptă înaltă de mărire. Fibrilele de amiloid apar în pachete fusiforme. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



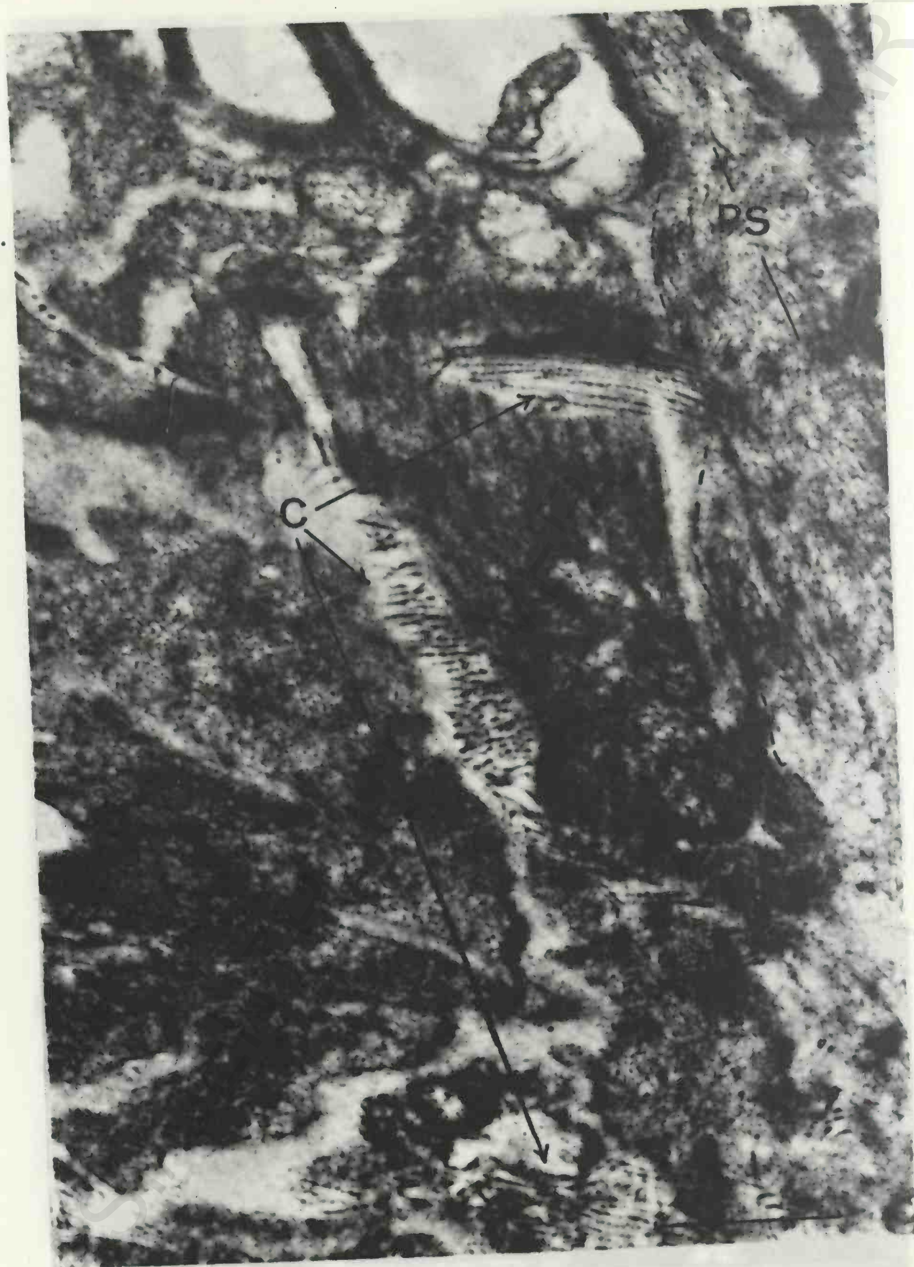
PLANŞA 21. Degenerarea dendritelor ca urmare a unui proces de hipertrofie şi creştere a numărului de neurofibrile cu formarea de NFT. Se observă mitocondriile (M) degenerate. Bara = 1μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 22. Aspectul unei porţiuni de NFT ilustrat în planşa 21 vizualizat la o treaptă înaltă de mărire. Se observă că NFT este formată numai din neurotubuli cu diametrul de 20 nm. Bara = 0,5μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 23. Secţiune longitudinală într-un axon mielinic. Se observă NFT (săgeţi) şi mitocondriile (M) degenerate. Bara = 1 μm
(Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 24. Secţiune ultrafină printr-o zonă albă din cortexul cerebral. Se observă placa senilă (PS) cu amiloid şi acumularea de colagen (C) în zona perivasculară. Bara = 1µm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 25. Secţiune longitudinală printr-un axon mielinic. Teaca de mielină prezintă deteriorări (săgeţi). Bara = 1 μm (Foto: P. Ploaie).



PLANŞA 26. Cazul G.V., 36 ani. Diagnostic clinic de hidrocefalie internă, drenaj ventriculo-cardiac cu valva Holter. Filamente de tip PHF într-un ghem de neurofibrile. Bara = 0,5μm (Foto: P. Ploaie).

Lotul de subiecţi a fost structurat astfel:

1) 5 bolnavi (între 14 - 59 ani; 3 de sex masculin şi 2 de sex feminin) care prezentau tulburări psihice secundare unor afecţiuni organice: tumoră de bază a craniului temporal dreapta; adenom hipofizar mixt, tumoră cerebeloasă dreaptă, tumoră intraorbitală stângă, adenom hipofizar cromofob recidivat. În raport cu diagnosticul şi cu vârsta acestor pacienţi s-a efectuat şi biopsia cerebrală, iar la examenul histopatologic prin microscopie electronică s-au observat modificări surprinzătoare, asemănătoare celor din boala Alzheimer. După extirparea proceselor patologice tumorale, tulburările psihiatrice s-au ameliorat;
2) 6 bolnavi (între 46 - 59 ani; 4 de sex masculin şi 2 de sex feminin) au fost examinaţi şi investigaţi paraclinic, inclusiv biopsie cerebrală, pentru că prezentau o simptomatologie clinică sugestivă pentru boala Alzheimer. Iniţial, aceşti bolnavi au fost investigaţi pentru diagnostice prezumtive de anevrism de arteră comunicantă anterioară, meningiom parasagital drept, anevrism de arteră cerebrală medie dreaptă, tumoră occipitală dreaptă.
3) 8 bolnavi (între 52 - 61 ani, 6 de sex masculin şi 2 de sex feminin) care prezentau o simptomatologie psihiatrică tipică pentru boala Alzheimer, cu debut în intervalul 6 - 36 luni înaintea efectuării bilanţului clinic şi a biopsiei cerebrale.

Au fost astfel investigate 19 probe de ţesut cerebral, prelevate din zonele cenuşii şi albe ale scoarţei cerebrale şi pregătite pentru cercetările de microscopie electronică utilizând tehnicile de dublă fixare în aldehidă glutarică şi tetraoxid de osmiu şi includere în răşini epoxidice (Ploaie P. şi Petre Z., 1979).

Studiul nostru a evidenţiat o serie de observaţii prezentate în subcapitolele următoare.

4.5.1. ALTERĂRI ULTRASTRUCTURALE ÎN BOALA ALZHEIMER

În cazurile cu diagnosticul clinic de BA, alterările ultrastructurale grave constatate de noi se referă la pierderea neuronală prin ruperea membranei celulare, formarea încrengăturilor neurofibrilare NFT în axonii mielinici şi în dendrite, deteriorarea tecii de mielină şi ruperea acesteia cu expulzarea NFT în spaţiul

terminaţiilor nervoase. Nucleii celulari părăsesc neuronii după ruperea membranei celulare, înconjuraţi de puţină citoplasmă, şi „plutesc" în spaţiul interaxonal, aşa cum se ilustrează în planşele 1 şi 2. Majoritatea axonilor prezintă acumulări de NFT, vizibile în planşa 1. În planşele 3 - 8 se ilustrează diferite aspecte privind deteriorarea progresivă a tecii de mielină din jurul axonilor. Teaca de mielină începe să se destrame prin apariţia de spaţii între foiţe, aşa cum se ilustrează în planşa 3. Mitocondriile suferă un proces de hipertrofiere, ocupând întregul spaţiu axoplasmic. Foarte adesea porţiuni din teaca de mielină dispar în planul secţiunii, aşa cum se vede în planşa 4. În unii axoni (aceeaşi planşă) se observă filamentele de tip PHF, sub forma unor benzi răsucite, şi considerate componente caracteristice anormal fosforilate şi specifice BA, cu distanţa de 800 A⁰ de la un punct de răsucire la altul.

Deteriorarea tecii de mielină apare clar ilustrată în planşa 5. În acest caz, teaca de mielină se desface în numeroase filamente. Imaginea clasică a tecii de mielină în formă de bulb de ceapă secţionat transversal pare să fie contrazisă de această imagine în care axonul este protejat de o reţea de fibre ca în cazul cordoanelor electrice. Acest tip de deteriorare explică mai bine eliberarea încrengăturilor de tip NFT şi se corelează cu planşele 1 şi 2, unde se ilustrează eliberarea nucleilor din celula nervoasă. Planşele 6 şi 7 ilustrează formarea NFT într-un axon mielinic cu teaca de mielină deteriorată şi acumularea filamentelor răsucite de tip PHF, aşa cum se vede în planşa 7, la o treaptă înaltă de mărire.

Începutul formării unei plăci senile sau neuritice, alterare ultrastructurală, considerată specifică pentru BA, se ilustrează în planşa 8. Banda de amiloid extracelular este dispusă pe o lungime de circa 10 μm, printre axonii mielinici şi amielinici. O astfel de placă, aproape constituită, bogată în filamente de amiloid, este ilustrată în planşa 10. În unele cazuri de BA au fost detectate NFT, formate numai din microtubuli, aşa cum se vede în planşa 9. Întreaga structură este protejată de o membrană unitară. În acest caz este vorba de o structură de tip NFT formată într-o dendrită puternic hipertrofiată. Prin ruperea membranei celulare, această structură de tip NFT poate deveni viitoarea placă neuritică cu NFT.

Observaţiile de mai sus, efectuate pe cazuri tipice de BA, atestă prezenţa ultrastructurilor specifice, după majoritatea datelor publicate până în prezent în BA. Noi considerăm că elementul

esențial, de natură ultrastructurală, în BA este deteriorarea celulei nervoase, la nivelul corpului celulei, prin ruperea membranei celulare și expulzarea conținutului celular în spațiul înconjurător. Ruperea poate avea loc și la nivelul terminațiilor nervoase, prin deteriorarea tecii de mielină. Prin acest proces, declanșat de factori încă necunoscuți, se produce pierderea de substanță nervoasă. Problema care apare, dintr-o serie de cercetări, precum și din studiile noastre, se referă totuși la specificitatea acestor alterări ultrastructurale pentru BA. În cele ce urmează vom ilustra alterări similare pentru cazuri care nu se încadrează în diagnosticul clinic de BA.

4.5.2. ALTERĂRI ULTRASTRUCTURALE ÎN ALTE AFECȚIUNI CEREBRALE

a) Anevrism de arteră sylviană

Alterările ultrastructurale observate de noi, în acest caz, se referă la degenerarea gravă a axonilor mielinici și formarea unor plăci masive de amiloid, așa cum se ilustrează în planșele 11 – 13. S-au observat încrengături neurofibrilare de tip NFT, iar teaca de mielină apare parțial distrusă, așa cum se vede în planșa 13.

b) Anevrism de arteră comunicantă anterioară cu hemoragie subarahnoidiană

Și în acest caz s-au putut detecta alterări similare în teaca de mielină, cu formarea de NFT ca și în BA, așa cum se evidențiază în planșele 14 și 15. În planșa 15 se ilustrează o secțiune printr-un axon mielinic în care apar clar vizibile filamentele de tip PHF, având distanța dintre zonele de răsucire a benzilor de 200 până la 500 A⁰. Astfel de alterări ultrastructurale, oarecum similare cu alterările ultrastructurale în BA, au fost descrise recent în anevrism de aortă abdominală, situație în care au loc deplasări spre interior sau exterior ale tecii de mielină, degenerarea axonilor cu acumularea neobișnuită de neurofilamente, în special de microtubuli (Predo P. și colab., 1992).

c) Proces abiotrofic cerebral

Studiile ultrastructurale au pus în evidență acumularea puternică de amiloid sub formă de benzi, așa cum se ilustrează în

planşele 16 şi 17. Există o asemănare între benzile de amiloid din aceste imagini cu cele ilustrate în planşa 8, în cazul BA. Fibrele răsucite, ondulate, provenind din dendrite, sunt descrise în BA la nivel de neostriat (Oyangi K. şi colab., 1991).

d) Adenom hipofizar

Cazul de mai jos se referă la modificările ultrastructurale la un tânăr de 16 ani. Alterările sunt ilustrate în planşele 18 – 25. În acest caz s-a pus în evidenţă o puternică sinteză de amiloid şi acumularea acestuia sub forma de placă neuritică, aşa cum se observă în planşele 18, 19 şi 20. Planşele 19 şi 20 ilustrează o placă neuritică sau senilă cu miez de amiloid situat printre terminaţiile axonilor mielinici. Această placă este similară cu cea ilustrată în planşele 8 şi 10 pentru BA. Se remarcă totodată o creştere a numărului de neurofibrile, în special de microtubuli, în dendritele puternic hipertrofiate, cu formarea de NFT, aşa cum se poate vedea în planşele 21 şi 22. În planşa 22 se observă clar predominenţa microtubulilor cu diametrul de 25 nm. În secţiuni longitudinale, prin axonii mielinici se pot observa încrengăturile de tip NFT şi mitocondrii degenerate (planşa 23). S-au detectat, de asemenea, alterări în zona perivasculară, sub formă de placă amiloidică şi infiltrate de colagen (planşa 24). Alterările în teaca de mielină a axonilor sunt oarecum similare cu cele descrise în BA şi sunt ilustrate în planşa 25.

Analiza acestui caz sugerează următoarele posibilităţi:

- modificările ultrastructurale depistate sugerează, dat fiind vârsta pacientului, posibilitatea ca acesta să fie un candidat la dezvoltarea BA;
- alterările ultrastructurale semnalate ar putea fi secundare disfuncţiei endocrine induse de prezenţa tumorii hipofizare.

Menţionăm că dezvoltarea psihomotorie a pacientului a fost în limitele normalului, iar din antecedente lipseau interesări traumatice sau infecţioase cerebrale.

e) Hidrocefalie

Explorarea ultrastructurală în acest caz a dus la detectarea alterărilor ultrastructurale specifice BA şi ilustrate în acest capitol. Se remarcă prezenţa filamentelor de tip PHF considerate specifice pentru BA şi ilustrate în planşa 26.

*

Deşi în ultimii ani accentul se pune pe formarea plăcilor neuritice cu miez de amiloid (Masters C.L. şi colab., 1994), prezenţa acumulărilor de amiloid este considerată ca o caracteristică comună nu numai pentru BA, ci şi pentru angiopatia cerebrală, hemoragia cerebrală ereditară de tip Dutch, sindromul Down precum şi în cazul îmbătrânirilor normale (Ishihara T. şi colab., 1991). Studiile de imunocitochimie, pe secţiuni ultrafine, folosind anticorpi anti β/A_4 au arătat identitatea acestei proteine în cazurile citate, dar şi la boxerii cu sindromul de demenţă pugilistică. Se citează prezenţa amiloidului cu proteina β/A_4 la numeroase specii de animale, cum sunt maimuţele Rhesus, urangutanul, ursul polar şi câinii cu o îmbătrânire avansată (Ishihara T. şi colab., 1991). Procese de vacuolizare neuronală, glioză astrocitară şi formarea de plăci amiloidice sunt descrise în cazul bolii „Scrapie" de la oi şi capre, o maladie lentă care prezintă similitudini cu alte afecţiuni degenerative ale sistemului nervos central, cum sunt boala Creutzfeldt-Jakob şi „Kuru" (Basier K. şi colab., 1986; De Armond S.J. şi colab., 1985).

Degenerările neuronilor cu formarea de NFT în terminaţiile nervoase şi expulzarea acestora în spaţiul înconjurător, cum se ilustrează în planşele prezentate de noi, par să fie cauza principală în BA prin pierderea de substanţă nervoasă. Frecvenţa NFT se corelează mai bine cu BA (Hirano, 1981). Se pune accentul mai mult în BA pe formarea de plăci cu NFT, rezultate prin ruperea terminaţiilor nervoase (Mc Kahnn G. şi colab., 1984; Crawford F. şi Goate A., 1992; Ruben G.C. şi colab., 1992). Aceste ruperi de terminaţii nervoase sunt clar ilustrate în planşele 1, 2, 5, 6 şi 9, care se referă la cazuri tipice de BA. Dar astfel de modificări apar şi în hidrocefalie şi în procesele abiotrofice cerebrale, ilustrate în planşele 21 şi 22. Neurofilamentele de tip NFT au fost identificate şi descrise şi în paralizia supranucleară progresivă (Oyanagi K. şi colab., 1991), boala Pick şi Parkinson (Perry G. şi colab. 1987). Din acest punct de vedere, specificitatea alterărilor ultrastructurale în BA şi în alte boli degenerative ale sistemului nervos central rămâne un domeniu cu multe necunoscute.

4.6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Conceptul de demență desemnează deteriorarea cronică și progresivă a proceselor cognitive care afectează în grade diferite funcțiile psihice (în special cea mnezică), raționametul și personalitatea.

Conceptul nosologic de sindrom psihoorganic nu este superpozabil celui de demență. Aceasta reprezintă stadiul final din evoluția unui sindrom psihoorganic de diferite etiologii (Stamatoiu I.C. și colab., 1992).

Albert, în anul 1974, diferențiază demențele introducând criteriul anatomic de localizare corticală/subcorticală. Autorul caracterizează demența subcorticală prin regresie psihomotorie, tulburări mnezice, de gândire, apatie și depresie. Demenței corticale îi sunt specifice disfazia, dispraxia și disgnozia. Între timp, conceptul de demență subcorticală s-a extins prin includerea în cadrul acesteia și a tulburărilor psihopatologice din boala Parkinson și coreea Huntington, a sindromului pseudodepresiv, demenței multiinfarct și a celei de etiologie toxicometabolică.

Criteriile clinice, anatomice, neurofiziologice și biochimice, utilizate în diagnosticul unei tulburări de invalidare cognitiv-intelectivă corticală și subcorticală, sunt criticabile pentru că au tendința de amplificare a diviziunii acestor tulburări în cele două forme. De aceea, în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv și diferențial al acestor tulburări este absolut necesar un pattern de investigații paraclinice; radiografie craniană, EEG, CT, IRM, SPECT, PET, examinări neuropsihologice.

Diagnosticul diferențial de demență implică în mod obligatoriu efectuarea unei anamneze cât mai corecte și a unei examinări psihiatrice și neurologice adecvate. Istoricul tipic pentru un individ care dezvoltă o demență degenerativă de modelul bolii Alzheimer trebuie să însumeze criteriile de diagnostic (specificate anterior) care, coroborate cu investigațiile paraclinice, vor diferenția această afecțiune de celelalte tipuri de demență. Raportarea și corelarea rezultatelor la nivelul stării de conștiență a bolnavului permite, în primul rând, diferențierea demenței de *delirium*. Pe fondul confuzional al stării de conștiență, sunt posibile manifestări senzoriale psihotice cu o scădere importantă a capacității de testare a realității, dezorientare temporalo-spațială, auto și allopsihică ce se agravează noctum.

Evoluţia în aceste cazuri este fluctuantă, cu o durată de ore sau chiar zile, iar prin intensitatea manifestărilor clinice poate fi considerată o aură a demenţei. În cadrul evoluţiei se remarcă o scădere a disponibilităţii perceptive (iluzii, halucinaţii vizuale în special), tulburări de gândire (incoerenţă, raţionamente lipsite de claritate), tulburări de somn (insomnii sau hipersomnie), hipoprosexie şi hipo-mnezie.

Datorită intensităţii simptomatologiei, deliriumul este considerat o demenţă cu caracter acut, dar cu potenţial reversibil în funcţie de substratul etiopatogenic. Cel mai frecvent, deliriumul este secundar unor condiţii medicale nonpsihiatrice (intoxicaţii acute sau cronice cu diferite substanţe, boli somatice etc.). Existenţa acestora exclude diagnosticul de demenţă.

Demenţa presenilă simplă Gillespie face parte din grupa demenţelor de tip Alzheimer al căror substrat microscopic comun a fost descris de Alois Alzheimer în 1907. Debutul acestei forme de demenţă este între 40 – 60 de ani şi constă dintr-o degradare cognitivă globală, lent evolutivă cu semne neurologice de focar tardive. În general, în cadrul evoluţiei nu apare sindromul afazo-apraxo-agnozic, iar fondul somatic general este mult timp conservat, contrastând cu gradul avansat al tulburării de invalidare cognitivă.

Grupa demenţelor din cadrul unor boli neurologice degenerative are un tablou clinic asemănător celui din boala Alzheimer. Ele (boala Parkinson, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, paralizia supranucleară progresivă, hipotensiunea ortostatică esenţială) sunt în general demenţe subcorticale, ceea ce le conferă anumite particularităţi. Trăsăturile cele mai evidente pentru demenţele subcorticale sunt deficitul de memorie şi încetinirea activităţii psihomotorii. În contrast, pacienţii cu demenţe corticale asociază, la tulburările mnezice, afazia, apraxia, agnozia.

Boala Parkinson, caracterizată printr-un proces de degenerare a fibrelor dopaminergice nigrostriatale, are o incidenţă anuală de 20 la 100 000 de locuitori (Schoenberg B., citat de Trimble M.R., 1990). Spre deosebire de BA a cărei incidenţă creşte pe tot parcursul vieţii, incidenţa bolii Parkinson creşte o dată cu avansarea în vârstă, până la 75 de ani.

Pacienţii cu boala Parkinson sunt recunoscuţi după mersul specific, postură, rigiditate, tremor şi bradikinezie. Boala se poate asocia cu demenţa (Marsden C.D., 1981); unul din trei bolnavi are

o astfel de evoluţie. Este de subliniat necesitatea diagnosticului diferenţial cu stările confuzionale şi tulburările depresive, dar mai ales cu modificările psihice specifice procesului de îmbătrânire normală. La deficitul cognitiv-intelectiv bolnavii parkinsonieni asociază frecvent şi manifestări psihiatrice delirant-halucinatorii predominant nocturne. Aceste tulburări contribuie şi ele la evoluţia bolii spre demenţă.

Studii de neuropatologie au demonstrat şi existenţa unor modificări histopatologice asemănătoare cu cele din BA situate în neocortex şi cortexul hipocampic. Aceste modificări au fost sesizate în special la bolnavii cu demenţă şi tulburări delirante de aspect paranoid.

Cazurile de BA sau demenţă senilă care prezintă şi sindroame extrapiramidale (în 26% din cazuri – Mayeux R. şi Stern Y., 1985) nu trebuie confundate cu cazurile de boală Parkinson. Diagnosticul diferenţial între BA şi boala Parkinson este facilitat de existenţa sindromului extrapiramidal, bradikineziei, tulburărilor de memorie şi absenţa manifestărilor patologice specifice interesării corticale (afazie, agnozie, apraxie etc.). În general, la deficitul de activitate nigrostriatală se asociază şi modificări degenerative extensive care agravează evoluţia bolii.

Complexul demenţă-parkinson-scleroză laterală amiotrofică se caracterizează prin coexistenţa unor boli degenerative care au similitudini simptomatologice. În etiopatogenia acestui complex sunt incriminaţi factori neurodegenerativi a căror intervenţie este favorizată de efectul neurotoxic al unor metale (aluminiu, fier), ca şi de depunerile de calciu, aluminiu şi silicon secundare hipoparatiroidismului.

Tulburările de invalidare cognitivă asociate la un sindrom extrapiramidal care, uneori, pot coexista cu scleroza laterală amiotrofică formează complexul demenţă-parkinson-SLA, identificat la populaţia Chamorro din insula Guam. La aceşti subiecţi cu SLA fără alte complicaţii neurologice s-au găsit leziuni de tip Alzheimer la nivelul măduvei, nucleilor bazali şi cortexului cerebral (Hirano A., 1988), ceea ce indică prezenţa unui substrat fertil pentru diferite boli neurologice la populaţia din Guam (Chen L., 1981).

Coreea Huntington este considerată una din cauzele ce determină demenţa. Comparativ cu boala Parkinson şi Alzheimer, ea este mai puţin frecventă.

Dintre afecţiunile coreice, boala Huntington este cea mai frecventă şi mai individualizată prin simptomatologie, evoluţie şi mod de transmitere. Este o maladie cronică, progresivă, ereditară, cu tulburări psihice şi evoluţie spre demenţă. Clasic, este considerată o afecţiune genetică cu ereditate dominantă, coreoatetoză şi demenţă. Caracteristic pentru boală este faptul că sindromul coreic, ca şi tulburările mentale pot fi prezente izolat, timp de mai mulţi ani. La tulburările de atenţie, memorie, raţionament şi judecată, sunt asociate frecvent tulburările de caracter de model psihopat-psihopatoid, bolnavii având un risc suicidar ridicat. Datorită tulburărilor funcţionale, la aceşti bolnavi este crescută incidenţa traumatismelor craniocerebrale şi a hematoamelor cronice subdurale. Uneori acestea induc o deteriorare mai severă decât cea reală, pot agrava o tulburare de invalidare cognitivă aflată la debut sau devin chiar cauza decesului imediat. Pentru diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni degenerative este specific sindromul neurologic caracterizat prin mişcări coreoatetozice, hipotonie musculară şi deteriorare mentală progresivă până la stadiul de demenţă. Nu s-au stabilit corelaţii între gradul şi tipul de atrofie corticală cu cel al mişcărilor coreice sau al tulburărilor psihice.

Paralizia supranucleară progresivă (boala Steele-Richardson-Olszewski) prin sediul leziunilor poate determina o demenţă subcorticală.

Tulburările clinice însumează un sindrom parkinsonian de tip hiperton-hipokinetic şi un sindrom Parinaud.

Instalarea demeţei se face progresiv, în câţiva ani, fiind de aspect predominant frontal şi păstrează caracteristicile clinico-evolutive ale demenţei subcorticale.

Hipotensiunea arterială ortostatică idiopatică (boala Shy-Dräger)este prezentă la 10 - 30% din subiecţii de peste 65 de ani.

Substratul morfologic este reprezentat de leziuni neuronale situate în trunchiul cerebral şi diminuarea sensibilităţii baroreceptorilor o dată cu avansarea în vârstă. Acest ultim mecanism poate fi rezultatul scăderii distensibilităţii peretelui vascular. Evoluţia clinică este lent progresivă, ireversibilă şi asociază tulburări parkinsoniene, piramidale, cerebeloase şi deteriorare cognitivă, progresivă până la demenţă.

Diagnosticul este acceptat numai când modificările posturale în tensiunea arterială pot fi demonstrate.

Demența vasculară ischemică (arteriopatică după ICD-9-WHO; multiinfarct după DSM-III-R; vasculară după ICD-10-WHO și DSM-IV) presupune prezența criteriilor de diagnostic al demenței în general și a trăsăturilor specifice factorului etiologic: HTA, boală cardiacă, ateroscleroză, angiopatie amiloidică, vasculite cerebrale, hipotensiune arterială ortostatică, policitemie, microinfarctizări corticale. Astfel, un debut brusc sau o evoluție ondulantă, pas cu pas, asociată cu un istoric de boală cardiocerebrovasculară ne orientează asupra diagnosticului de demență vasculară. Recunoașterea infarctelor cerebrale ca fiind o cauză a demenței reprezintă una din considerațiile majore ale diagnosticului diferențial.

În 20 - 25% din cazuri, demențele sunt cauzate de bolile vasculare. În general, în ierarhia demențelor, cele de etiologie vasculară ocupă locul doi ca frecvență.

Wells Ch.E. (1985) implică în etiopatogenia demențelor vasculare fie infarcte cerebrale, multiple, fie o ischemie cerebrală difuză. Autorul a stabilit criteriile clinice și paraclinice de diferențiere a demenței multiinfarct de tip 1 și 2 (cit. de Stamatoiu I.C. și colab., 1992).

Sukiasyan S.C. (1987) a însumat următoarele modificări tomografice specifice pentru cazurile cu demență vasculară ischemică: hipodensitatea parenchimului cerebral, atrofia corticală și hidrocefalia internă. Pe acest teren morfopatologic, autorul afirmă că în 25-30% din cazuri un nou infarct cerebral poate precipita o formă severă de demență. Observația a fost remarcată și de Cummings J.L., (1987). Erkinjuntti T. și colab. (1988) însă consideră că este mai puțin important volumul infarctului cerebral față de funcționalitatea poligonului arterial al lui Willis.

Trăsăturile clinice pe care se bazează diagnosticul de demență vasculară sunt cuprinse în scorul ischemic Hachinski (Hachinski V.A. și colab., 1975) și scorul Gandolfo-Loeb (scor ischemic Hachinski modificat; Loeb C., 1983, 1990). Aceste scoruri asociate cu criteriile clinice și tomografice (eventual IRM) permit o mai bună diferențiere a demenței vasculare de cea degenerativă pură. La bolnavii cu demență vasculară, tulburările mnezice și proșexice pot fi însoțite de un deficit motor la care se asociază afazia, agnozia sau apraxia. Personalitatea lor este mai bine conservată decât a celor cu BA, dar riscul pentru depresie și suicid este mai crescut. Deficitul intelectual de tip demențial este parcelar, fluctuent, cu

evoluție intermitentă, pas cu pas și conștientizat. Aceste tulburări au fost corelate cu destrucția ireversibilă a parenchimului cerebral și cu disfuncțiile biochimice secundare.

Monitorizarea biochimică a demențelor vasculare ischemice permite urmărirea unor markeri ai deteriorării parenchimului cerebral și ai alterării integrității și funcționalității barierei hematoencefalice. Astfel, pentru diagnosticarea demenței vasculare ischemice, alături de criteriile de diagnostic clinic, tomografic și IRM se pot asocia și modificările activității unor sisteme enzimatice din LCR. Acestea reflectă disfuncția metabolică cerebrală: LDH1 și LDH ca markeri ai severității leziunii cerebrale; CPK-BB disfuncționalitatea barierei hematoencefalice și al evoluției clinice severe; GGT exponent al unor leziuni cerebrale definitive, ireversibile care semnifică moartea neuronului (Gheorghe M.D., 1993).

În unele cazuri, demența vasculară se asociază și cu o patologie cerebrală degenerativă de tip Alzheimer, realizându-se astfel formele mixte (Zimmer R. și Lauter H., 1988).

Demența degenerativă primară de tip Alzheimer diferă de cea vasculară prin evoluția bolii, absența semnelor neurologice de focar, neconfirmarea unei afecțiuni cardio-cerebro-vasculare. Diferențierea acestor entități are o importantă valoare clinică pentru abordarea diferențiată a strategiilor terapeutice.

Microramolismentele cerebrale corticale sau cortico-subcorticale, secundare alterărilor multiple și succesive ale vaselor mici, realizează diferite tablouri anatomopatologice care prezintă trăsăturile specifice sindromului demențial. Printre acestea se numără și *encefalopatia cronică subcorticală* (boala Binswanger). Ea asociază HTA persistentă, infarcte lacunare la nivelul ganglionilor bazali, talamus și punte. Clinic se caracterizează prin deteriorare cognitivă, tulburări pseudobulbare, parkinsonism și tulburări sfincteriene, manifestări care se instalează în etape și sunt, adesea, punctate de mici ictusuri. În faza inițială a bolii, fenomenele neurologice au un caracter tranzitoriu. Ele devin din ce în ce mai evidente și infirmizante prin cumularea în timp a leziunilor. Sunt cunoscute cazuri care se caracterizează prin absența semnelor clinice, neurologice, de HTA sau de demență. Acestea sunt denumite cazuri asimptomatice (Loeb C., 1990).

Encefalopatiile spongiforme (boala Creutzfeldt - Jakob, boala Heidenhain, boala Pick) și encefalopatiile din SIDA, herpes

simplex, herpes zoster fac parte din cadrul demenţelor infecţioase ireversibile.

Gajdusek D.C. şi Gibbs C.J. (1969) au demonstrat caracterul infecţios transmisibil al encefalopatiilor spongiforme. Ulterior, Prusiner S.B. (1988) a stabilit că agenţii patogeni fac parte din clasa prionilor.

Substratul morfologic specific acestor boli este format din construirea unor vacuole sau balonizări în neuroni şi celulele nevroglice. Concomitent cu această spongioză are loc un proces masiv de depopulare neuronală prin dispariţia neuronilor vacuolizaţi şi prin procese de abiotrofie neuronală cronică tip Nissl. Degenerările neuronale de tip Alzheimer nu sunt prezente.

Simptomatologia clinică debutează după 50 de ani şi este dominată de o stare demenţială cu o progresie rapidă ce durează câteva luni. Precoce, apar modificări EEG caracterizate prin complexe trifazice sau bufee de unde lente care se succed în mod regulat. Ritmul alfa dispare, iar traseul se dezorganizează progresiv, în funcţie de evoluţia bolii, care are un caracter galopant şi relativ rapid, pacientul devenind confuz, stupuros şi gatos.

În forma corticală a bolii, tabloul clinic de tip demenţial este dominant, iar dacă este interesat lobul occipital, atunci apare cecitatea corticală. Acestea definesc forma amaurotică Heidenhein a encefalopatiei spongiforme.

Forma cortico-striată corespunde bolii Creutzfeldt-Jakob, descrisă în 1920. La tabloul demenţial cunoscut se asociază manifestări extrapiramidale (mişcări coreoatetozice, mioclonii, diskinezii, sincinezii, hipertonie ceroasă de tip parkinsonian), tulburări piramidale (hiperreflectivitate, semnul lui Babinski), tulburări de tip cerebelos (tremor intenţional, ataxie, voce cerebeloasă). Deşi boala este în esenţă neurologică prezintă şi interes psihiatric pentru că frecvent debutul este de tipul unui sindrom depresiv la care ulterior se asociază tulburări mnezice, proşexice şi confuzoonirice.

Encefalopatia spongiformă subacută Jones-Nevin, care debutează numai după 60 de ani, cât şi forma talamică a encefalopatiei spongiforme menţionată de Escourolle R. (1973) au un tablou clinic similar cu cel menţionat anterior.

Forma cortico-strio-spinală se caracterizează prin afectarea unităţilor motorii medulare şi se manifestă prin diminuarea forţei segmentare în diferite teritorii musculare cu atrofii şi fasciculaţii.

Forma cortico-strio-cerebeloasă (boala lui Brownell-Oppenheim), caracterizată prin tulburări cerebeloase (tremor intenţional, ataxie, dizartrie, spasm opoziţional etc.), este greu de diferenţiat de pseudoscleroza Westphal-Straumpell.

Forma spinală sau forma amiotrofică Aran ori de tip SLA asociază la simptomatologia demenţială doar fenomene de neuron motor periferic.

Recent a fost descris şi sindromul de *insomnie familială fatală*, care prin simptomatologie şi evoluţie evocă boala Creutzfeldt-Jakob. Ea se caracterizează prin atrofie degenerativă selectivă a nucleilor ventrali şi dorsomediani talamici, atrofie olivară şi glioză corticală cerebrală şi cerebeloasă. Clinic, debutează prin insomnie rebelă cu dispariţia progresivă a fazelor de somn lent şi paradoxal, halucinaţii, hiperhidroză, hipertermie, tulburări endocrine, tahicardie şi HTA. Sindromul neurologic se caracterizează prin ataxie, mioclonie, disartrie, sindrom piramidal.

Deteriorarea cognitivă este inconstantă şi tardivă. Boala este considerată o encefalopatie subacută spongiformă cu transmisie autosomală dominantă şi care are ca substrat o mutaţie a codomului 178 al genei pentru proteina prionică şi substituţia asparaginei cu acidul aspartic (Medori R. şi colab., 1992; Petersen R.B. şi colab., 1992).

Cercetările efectuate au concluzionat că aceeaşi mutaţie genetică există şi în cazurile de demenţă talamică selectivă, care prezintă aceleaşi caracteristici histologice şi clinice cu insomnia familială fatală. De aici rezultă şi ideea că cele două entităţi reprezintă aceeaşi boală.

Boala Gerstmann-Straussler este considerată de Tateichi J. şi colab., 1988 (cit. de Adams R. şi Victor M., 1989) ca fiind o formă familială a encefalopatiei Creutzfeldt-Jakob. Toate aceste forme dovedesc polimorfismul simptomatologiei encefalopatiilor spongiforme. De aceea, în general, se admite că orice demenţă cu o evoluţie clinică rapidă şi însoţită de manifestări neurologice poate sugera un diagnostic de encefalopatie spongiformă.

Boala Pick este o eventualitate clinică mai rară decât boala Alzheimer. Ea a fost inclusă în grupa demenţelor infecţioase ireversibile datorită asemănării aspectului său lezional cu cel din encefalopatia spongiformă.

Examenul neuropatologic evidenţiază modificări caracteristice: spongioză marcantă, glioză accentuată, depopulări neuronale, degenerescenţă vacuolară şi proliferare astrocitară, balonizări neuronale, celule Pick. Leziunile nu sunt uniform răspândite, ci sunt concentrate în special în anumite zone corticale, în cadrul cărora afectează ariile asociative. Astfel, din punct de vedere al interesării zonei anatomice sunt descrise (Spatz H., 1952) următoarele forme:

- frontobazală;
- parietală;
- temporală.

Se realizează atrofii corticale circumscrise, bilaterale, inegale şi asimetrice.

Tabloul clinic este caracterizat prin tulburări psihiatrice extrem de polimorfe, corelabile, în general, cu zonele anatomice interesate. Trăsăturile specifice ale acestor tulburări sunt:

- diminuarea capacităţilor mnezice şi prosexice;
- deficit la nivelul judecăţii şi raţionamentului;
- stereotipii verbale şi gestuale;
- aspontaneitatea;
- comportament oscilant (când moriatic agitat, când apatic, indiferent), inadecvat, inoportun, cu note sociopate;
- orientarea temporalo-spaţială este păstrată pe o perioadă mai mare de timp;
- modificările de limbaj (afazie amnestică, palilalia, ecolalia, sărăcirea vocabularului) apar tardiv.

Cummings J. L. (1987) consideră că în cadrul sindromului frontal se pot stabili corelaţii între manifestările clinice şi teritoriul anatomic predominant interesat, astfel:

a) sindromul orbitofrontal: comportament impulsiv, dezinhibat, pseudopsihopatic, afect inadecvat, moriatic, labilitate emoţională, distractibilitate, deficit de raţionament şi judecată;
b) sindromul frontal median: sărăcire ideo-verbală şi gestuală, aspontaneitate, tulburări ale controlului sfincterian;
c) sindromul convexitivităţii frontale: apatie şi indiferenţă, alternând cu episoade de mânie şi/sau agresivitate, bradikinezie, diminuarea iniţiativei cu conservarea motricităţii, deficit de abstractizare şi generalizare.

Sunt cazuri în care se constată o interesare exclusivă a cortexului frontal (demența Gans). În cadrul acestei variante anatomoclinice au fost identificate două forme clinice psihiatrice: forma impulsiv-moriatică (Schneider) și forma placidă-akinetică; în ambele situații, bolnavii prezintă tulburări de tip pseudopsihopatic, pseudodepresiv sau pseudotumoral.

Dacă în maladia Alzheimer tulburările de memorie reprezintă unul din primele simptome clinice, în boala Pick aceasta este afectată evident numai în stadiile tardive. De asemenea, lobul parietal este afectat într-un grad mai mic, funcția vizuospațială, abilitățile matematice și constructive sunt conservate pe o perioadă mai lungă de timp. Tulburarea de limbaj este comună pentru ambele tipuri de boală. Totuși, conținutul lingvistic sărac, elementele anomice sunt considerate caracteristice pentru boala Pick.

Bolnavii cu BA prezintă frecvent afazie de tip Wernicke, în timp ce ecolalia, mutismul și amimia ar fi tipice pentru boala Pick.

Clinic, cele două forme de demență sunt greu de deosebit, iar examenul tomodensitometric are un rol limitat în diagnosticul diferențial.

Atrofia lobară, limitată la regiunea cerebrală frontală și/sau temporală, nu este patognomică pentru boala Pick, deoarece același aspect nu este exclus să fie întâlnit și în cazurile de BA.

Trebuie avut în atenție că boala Pick apare în presenium, este de 10 - 15 ori mai rară decât BA, iar peste vârsta de 65 de ani aceasta a fost identificată ocazional.

Crizele comițiale sunt rar întâlnite în boala Pick.

Tulburările neurologice corelate cu manifestările psihiatrice pot contribui la diferențierea celor două forme de demență.

În cadrul *infecției cu HIV* toate componentele sistemului nervos central sunt afectate precoce. În stadiile tardive ale infecției cu HIV, cea mai obișnuită complicație neuropsihiatrică este encefalita subacută, cunoscută și sub denumirea de *complexul SIDA – demență.* Acest complex afectează 40 - 70% din pacienții aflați în stadiul SIDA. În faza de debut, bolnavii atrag atenția prin apariția unor tulburări psihice polimorfe de tip asteniform. Pe fondul menționat, ei pot să dezvolte episoade de agitație psihomotorie, accese maniacale sau stări de anxietate generalizată. Cu timpul apar tulburări prosexice și mnezice. Sunt posibile și episoade catatoniforme care agravează evoluția clinică și accelerează

instalarea demenţei. Dacă simptomatologia descrisă este asociată cu manifestările clinice iniţiale ale bolii (febră, inapetenţă, scădere ponderală, diaree, transpiraţii nocturne, limfadenopatie persistentă) poate orienta asupra diagnosticului pozitiv.

Manifestările neurologice pot fi prezente de la debutul bolii, dar mai ales în faza SIDA a infecţiei cu HIV, şi se caracterizează prin tulburările piramidale, extrapiramidale şi cerebeloase.

Diagnosticul pozitiv se susţine pe baza testelor biologice pentru depistarea anticorpilor HIV, a modificărilor probelor de laborator caracteristice (limfopenie, reducerea celulelor T-helper, leucopenie, trombocitopenie, anemie, gammaglobuline crescute).

Examenul IRM evidenţiază modificări parcelare şi difuze ale substanţei albe, atrofie cerebrală şi dilatarea sistemului ventricular.

Tulburările psihice pot atinge şi intensitatea psihotică, luând aspectul psihozei organice.

Deşi SIDA şi demenţa legată de SIDA sunt rar prezente la vârstnici, totuşi au fost raportate cazuri din ambele situaţii şi se consideră că numărul acestora va fi în creştere.

Demenţa legată de SIDA poate fi prima sau singura complicaţie a unei infecţii cu HIV. De aceea, SIDA trebuie privită ca o cauză a demenţei la vârstnici, mai ales dacă pacientul provine dintr-un grup cu risc crescut sau dacă soţului/soţiei i s-au făcut transfuzii de sânge.

Încercările terapeutice actuale s-au dovedit a fi ineficiente. În prezent, se fac o serie de evaluări după administrarea de Zidovudine (Portegies P. şi colab., 1989). Rezultatele s-au dovedit încurajatoare (Nater B. şi colab., 1994) datorită penetrării medicamentului (25 – 50%) în LCR. Astfel, există şansa de a preveni apariţia tulburărilor demenţiale din SIDA la bolnavii HIV seropozitivi.

În cadrul contaminărilor cu *virus herpetic simplu şi virus herpetic zosterian*, după stingerea episodului acut rămâne o stare demenţială ireversibilă severă cu tulburări psihopatologice de tip Korsakovian asociate cu fenomene afazo-apraxo-agnozice. Personalitatea bolnavului suferă modificări majore în disonanţă cu trăsăturile caracteriale anterioare episodului infecţios.

Demenţele posttraumatice survin în urma unor macrotraumatisme (deschise şi închise) sau a unor microtraumatisme repetate

(demența pugilistică) și reprezintă forma severă evolutivă a encefalopatiei posttraumatice.

În aprecierea severității unei demențe traumatice se va ține seama de localizarea traumatismului cranio-cerebral și structura premorbidă a personalității.

Tabloul clinic este constituit din modificări neurologice și psihiatrice polimorfe: bradipsihie, tulburări de limbaj, atenție și memorie, apatie sau hiperactivitate cu paroxisme de furie sau de plâns, suspiciozitate, interpretativitate, episoade de mutism akinetic, pierderea controlului sfincterian, hemi sau tetrapareze. Frecvent, acești bolnavi prezintă crize comițiale de tip grand-mal. Se consideră că leziunile traumatice de trunchi cerebral au evoluția cea mai severă și se complică cu demența traumatică.

Evaluările neuropsihologice efectuate în dinamică surprind o deteriorare cognitiv intelectivă progresivă care se corelează cu rezultatele examenului tomodensitometric: atrofie corticală și hidrocefalie internă.

În hematomul subdural cronic posttraumatic tabloul clinic este dominat de semne neurologice, în general discrete, cu agravarea progresivă a deficitului motor. Tulburările de invalidare cognitivă sunt în plan secundar.

Manifestările clinice debutează, în general, după un interval liber de câteva săptămâni. În evoluție sunt posibile interferențe confuzionale care, coroborate cu agravarea progresivă a unui deficit motor, aduc în discuție diagnosticul diferențial cu o tumoră cerebrală sau cu un accident vascular cerebral ischemic în progresie. Gradul de severitate al deficitului cognitiv este artificial augmentat de apariția episoadelor confuzive (pseudodemența). Un hematom subdural trebuie suspectat atunci când semnele clinice de invalidare cognitivă sunt însoțite de cefalee, amețeli și tulburări de echilibru.

Examenul tomodensitometric permite diagnosticul pozitiv, iar intervenția chirurgicală, indicată la orice vârstă, ameliorează simptomatologia.

Hematomul intradural cronic este atraumatic și cel mai adesea se confundă clinic cu demențele degenerative sau mixte. Intervenția chirurgicală ameliorează evoluția și prognosticul.

Hidrocefalia normotensivă (hidrocefalia intermitent normotensivă; Arseni C. și Dănăilă L., 1980) este încadrată în cadrul demențelor reversibile.

Clinic se caracterizează prin debut insidios, deficit intelectiv-cognitiv de aspect korsakovian, tulburări de mers, incontinență sfincteriană și demență progresivă. Intervenția neurochirurgicală (derivație ventriculară) efectuată în timp util ameliorează uneori spectaculos tabloul clinic.

Evoluția clinică fluctuantă și caracterizată prin simptomatologia enunțată cât și ameliorarea lor evidentă după rahicenteză sau derivație ventriculară pledează în favoarea unei hidrocefalii.

Tumorile cerebrale benigne sau maligne pot determina în evoluția lor o invalidare cognitivă capabilă să simuleze o demență-degenerativă în special la bolnavii în vârstă la care sindromul de HIC poate lipsi. Alterarea memoriei nu este însă o trăsătură comună a demențelor asociate cu tumori. Uneori, tabloul clinic neurologic este minor (semne neurologice de focar manifeste inconstant), iar investigațiile paraclinice sunt neconcludente. Adesea bolnavul prezintă episoade confuzive ondulante, atât diurn, cât și nocturn, ceea ce, raportat la vârsta pacientului, sugerează o demență. În astfel de situații tulburarea de conștiență este expresia clinică a unui sindrom HIC cu evoluție intermitentă în cadrul unor tumori cerebrale, cel mai adesea maligne (Neagu S., Gheorghe M.D., 1986).

Investigațiile paraclinice în aceste cazuri au un rol decisiv.

Demențele de origine toxică impun, în primul rând, identificarea agentului toxic, aspect esențial pentru un diagnostic corect și instituirea tratamentului adecvat. Dintre aceste demențe, cea mai obișnuită apare în alcoolismul cronic.

Demența alcoolică este reprezentată de un sindrom deteriorativ-cognitiv cu evoluție progredientă care însumează trăsăturile generale ale demenței degenerative de tip Alzheimer, la care se asociază celelalte manifestări specifice alcoolismului cronic. În unele cazuri, tabloul clinic sugerează o paralizie generală progresivă (pseudoparalizia progresivă-alcoolică).

Diagnosticul pozitiv de demență alcoolică presupune evaluarea statusului mental în condițiile sistării totale a consumului de alcool și a excluderii tulburărilor de sevraj. După criteriile actuale, evaluarea este apreciată după un interval de trei săptămâni de abstinență. Modificările de comportament și cognitive specifice demenței alcoolice nu par a fi o consecință directă a malnutriției toxicocarenția-

le, insuficienței hepatice sau repetatelor microtraumatisme cranio-cerebrale întâlnite la acești bolnavi. Ele sunt apreciate ca fiind rezultatul acțiunii directe și a modificărilor induse de alcool în structura și funcționalitatea cerebrală.

Studiile efectuate la pacienții cu demență alcoolică au evidențiat un grad mare de corelare între atrofia corticală, relevată prin examen tomodensitometric, și deteriorarea mentală. Progresia declinului cognitiv este tipic lentă, dar globală. Fluența verbală și memoria de lungă durată sunt conservate, în timp ce memoria imediată și de scurtă durată, integrarea vizuo-spațială, coordonarea motorie și raționamentul abstract sunt deficitare.

În condițiile instalării demenței alcoolice, ingestia unor cantități mici de alcool contribuie la apariția unor stări confuzive și agravarea deficitului cognitiv.

Când demenței i se adaugă fenomene confabulatorii intense (compensatorii tulburărilor mnezice) și dezorientare temporalo-spațială se realizează tabloul clinic al unei demențe Korsakov. În mod clasic, se include și o polineuropatie.

Din punct de vedere anatomic, tabloului clinic descris îi corespund leziuni care se extind spre baza creierului, în special la nivelul corpilor mamilari (Gamper E., 1928), în corpii cuadrigemeni anteriori, regiunea apeductului lui Sylvius, locus coeruleus și talamus (Hassim, B.P., 1948). Polineuropatia nu este numai rezultatul acțiunii alcoolului asupra structurilor sistemului nervos, ci și efectul deficienței de tiamină și a tulburărilor metabolismului glucidic din cadrul alcoolismului. Pe această cale, alcoolismul cronic este implicat în producerea unor nevrite optice, polioencefalitei superioare Gayet-Wernicke și a sindromului Marchiafava-Bignami.

În cadrul poliencefalitei superioare Gayet-Wernicke, tulburările clinice de aspect demențial pot regresa, dar modificările neuropatologice rămân ireversibile.

Deficitul de tiamină fiind nutrițional este răspunzător de instalarea neurodistrofiei toxico-carențiale.

Boala Marchiafava-Bignami este cunoscută ca o demență alcoolică progresivă cu debut insidios și evoluție lentă. Clinic, se manifestă prin semne piramidale, spasticitate, dizartrie, mutism, atacuri epileptiforme, perversiuni sexuale, agitație psihomotorie confuzivă. Anatomic, se corelează cu un proces de degenerescență, atrofie lacunară și microhemoragii la nivelul corpului calos.

Diagnosticul pozitiv este susţinut de relaţia între sindromul de impregnare cronică cu alcool, marcate fenomene psihiatrice de tip frontal şi tulburările neurologice menţionate.

Demenţele dismetabolice au potenţial reversibil şi sunt consecinţa unor dezorganizări cognitive induse de intoxicaţiile endogene sau stări dismetabolice cum ar fi insuficienţa hepatică şi renală, hipoglicemia, tulburări diselectrolitice severe. Când o astfel de tulburare metabolică apare acut, ea determină, frecvent, modificarea stării de vigilenţă, somnolenţă sau agitaţie. Această stare implică evaluarea factorilor metabolici sau a cauzelor toxice. Când tulburarea metabolică se instalează insidios de-a lungul a săptămâni şi luni, atunci starea de vigilenţă este adesea conservată.

Bolnavii în vârstă sunt predispuşi la encefalopatii toxice şi metabolice asociind frecvent stări confuzionale, delir, tulburări de invalidare cognitiv-intelectivă sau pe toate acestea.

Se consideră că orice boală sistemică sau infecţioasă este capabilă de a produce o encefalopatie cu simptome de invalidare cognitivă, iar formele cele mai severe apar în cursul insuficienţei hepatice şi sunt expresia clinică a encefalopatiei porto-cave. Caracteristic pentru demenţele din insuficienţa hepatică este că au o evoluţie fluctuantă şi, implicit, cu alterări cognitive sub formă de puseuri cu mari variaţii de la o zi la alta. Bufeurile confuzionale sunt o regulă. Semnele clinice şi paraclinice de suferinţă hepatică asociate cu evoluţia în timp a stării de conştienţă şi a funcţiilor cognitive cât şi modificările tipice ale traseului EEG permit un diagnostic pozitiv.

Insuficienţa cardiacă şi pulmonară pot conduce la hipoxie cerebrală acută sau cronică care predispune la delirium sau la demenţă.

Lupusul eritematos sistemic (LES) şi unele endocrinopatii pot determina tulburări de invalidare cognitivă.

Tulburările de invalidare cognitivă din stările paraneoplazice sunt des întâlnite în practica medicală. Cel mai frecvent, relaţia este cu cancerul bronşic cu celule mici. Apariţia manifestărilor clinice de tip demenţial este expresia evoluţiei encefalomielitelor şi leucoencefalopatiei multifocale progresive. Specific acestor cazuri este asocierea unor semne neurologice determinate de leziunile structurilor cerebrale.

Encefalopatia toxică iatrogenă cauzată de modul de a reacţiona al organismului la unele droguri sau la interacţiunea dintre acestea

este obişnuită la bolnavii vârstnici care, adesea, nu respectă posologia prescrisă. O serie de medicamente, cum ar fi antihipertensivele centrale, antidepresivele, antiparkinsonienele, antihistaminicele şi antispasticile, determină şi favorizează apariţia unor tulburări de invalidare cognitivă iatrogene.

Benzodiazepinele, barbituricele, antiparkinsonienele şi antidepresivele sunt medicamentele cel mai des incriminate în favorizarea sau agravarea unei tulburări de invalidare cognitivă. De asemenea, toate preparatele chimice care conţin heroină sunt susceptibile să producă demenţe.

Specific acestor cazuri este deteriorarea cognitivă-progresivă, lentă cu posibilitatea apariţiei unor stări confuzionale onirice. Diagnosticul pozitiv se face pe baza inventarierii datelor anamnestice şi observarea clinică a bolnavului.

Este important de stabilit şi apreciat dacă tulburările de intensitate demenţială sunt rezultatul explicit al unei terapii aplicate sau sunt expresia evoluţiei naturale a bolii de fond.

Asemănătoare cu demenţele iatrogene sunt cele din intoxicaţiile cu substanţe chimice, cum ar fi oxidul de carbon, disulfitul de carbon, plumbul, manganul, compuşii organici. Prin efectele neurotoxice ireversibile, substanţele chimice enumerate favorizează apariţia stărilor demenţiale.

CAPITOLUL 5

TRATAMENTUL BOLII ALZHEIMER

Din totalul bolilor demenţiale sunt complet sau parţial reversibile sub tratament doar 20%; cazurile cu boală Alzheimer sunt excluse din această categorie. Totuşi, un anumit grad de ameliorare simptomatologică este posibil la toţi suferinzii cu demenţă, chiar şi la cei cu BA, dacă diagnosticul pozitiv este precoce.

Până în prezent terapia medicamentoasă corelată cu etiologia prezumtivă a demenţelor degenerativ primare, inclusiv a BA, nu a dat rezultatele scontate.

Cauza majoră a internării pacienţilor cu BA o constituie disfuncţia comportamentală. Raţiuni sociale, economice, psihologice şi medicale impun optimizarea comportamentului acestor pacienţi. Strategia cea mai eficace, unanim acceptată, constă în utilizarea judicioasă a unei medicaţii psihotrope corespunzătoare. Deşi în momentul de faţă sunt utilizate multe produse medicamentoase, rezultate spectaculoase nu s-au înregistrat nici în ameliorarea tulburărilor cognitive şi, mai ales, în a celor de memorie. Toţi specialiştii sunt însă de acord că numai intervenţia farmacologică nu este suficientă, ţinând seama că durata obişnuită a evoluţiei maladiei este cuprinsă între 3-8 ani.

Avându-se în vedere deteriorarea funcţiilor comportamentale (imposibilitatea efectuării unor activităţi cotidiene obişnuite; comportament disrumptiv), care se corelează cu gradul de severitate al bolii, se impune încadrarea bolnavilor în programe terapeutice adecvate în mediul lor familial sau instituţionalizat. În ambele situaţii, medicamentele psihotrope şi-au dovedit utilitatea.

Pentru obţinerea unui răspuns terapeutic optim şi adecvat, este necesar să se ţină seama de specificul acţiunii farmacodinamice

a acestor substanțe în general și, în special, la bolnavii cu demențe. Astfel, trebuie avute în vedere o serie de principii psihofarmacologice importante:

– doza start de medicament și modificarea ei ulterioară;
– interacțiunea medicament-medicament;
– interacțiunea medicament-vârstă;
– efecte secundare.

Este nevoie de consimțământul familiei pentru a introduce suferindul într-un anumit program terapeutic. Se consideră că pentru bolnav este mult mai importantă menținerea lui în mediul familial decât instituționalizarea sa. Mediul familial permite prelungirea vieții emoționale a bolnavului și creșterea responsabilității grupului familial în îngrijirea pacientului. Totodată, se înlătură climatul psihologic negativ specific instituționalizării, care favorizează apariția tulburărilor depresive și delirante ca factor de agravare a bolii.

Managementul acestor bolnavi nu este facil. Planul complet al tratamentului celor afectați de boala Alzheimer presupune (Maletta C.J., 1988):

1. Abordarea bolii
2. Terapii
   a. Psihoterapie:
      – suportivă;
      – familială;
      – de grup;
      – cognitivă;
      – training;
      – ocupațională.
   b. Farmacoterapie:
      – generală;
      – specifică.
   c. Alte tipuri de terapii:
      – nutrițională;
      – socializare;
      – stimulare senzorială.
3. Implicarea familiei.
4. Cooperarea cu personalul de îngrijire.

Strategia importantă și evidentă pentru menținerea unui comportament optim al acestor bolnavi rămâne asocierea psihote-

rapiei la medicaţia psihotropă. Psihoterapia optimizează condiţiile ambientale prin realizarea unui microclimat cu stres minim, stabil, securizant şi cu activităţi zilnice stereotipe. În acest fel se previne apariţia unor tulburări de comportament induse de confuzie, agitaţie, delir. La bolnavii la care acestea apar se administrează o medicaţie psihotropă.

Simptomatologia comportamentală sensibilă la medicaţia psihotropă este sistematizată în următoarele categorii:

a) care răspunde la un control terapeutic simplu:
- nelinişte, agitaţie psihomotorie;
- agresivitate verbală şi fizică;
- ostilitate verbală;
- turbulenţă;

b) care poate fi ameliorată/cupată sub tratament:
- insomnie;
- anxietate;
- depresie;
- tulburări delirante de persecuţie, grandoare, erotism;
- halucinaţii auditive şi vizuale;

c) care nu răspunde la tratament:
- labilitate emoţională;
- apatie;
- neglijenţă în ţinută;
- indiferenţă faţă de îndatoririle morale.

Înainte de a se utiliza o schemă terapeutică se impune a fi stabilit contextul clinic în care urmează a fi aplicată. Se va analiza dacă simptomele psihiatrice şi neurologice observate sunt cauzate sau exacerbate de o boală concomitentă sau de unele medicamente pe care le foloseşte bolnavul. De asemenea, este important de ştiut dacă pacientul a mai avut probleme comportamentale şi dacă medicaţia administrată a fost eficace/ineficace sau au apărut efecte secundare. Toţi cei care beneficiază de un tratament psihotrop trebuie reevaluaţi cel puţin o dată la trei luni, avându-se în vedere că la aceştia dozele mici pot avea efecte semnificative.

Se recomandă ca substanţele psihotrope să fie administrate iniţial în doze mici şi modificate în dinamică. Doza terapeutică se va stabili prin evaluarea concentraţiei serice pentru fiecare psihotrop, întrucât metabolismul vârstnicilor are unele particularităţi de care este necesar să se ţină seama. Nu va fi neglijată nici interac-

ţiunea dintre boală şi medicament, dintre medicamentele administrate concomitent ca şi cea dintre drog şi dieta alimentară. De asemenea, nu va fi trecută cu vederea nici tendinţa bolnavului de a utiliza polimedicaţia.

A. Substanţele neurotrope sunt definite ca medicamente care au o acţiune specific umană asupra funcţiei corticale. Ele au ca efect principal interferarea funcţiei cognitive, a cărei deteriorare agravează progresiv evoluţia demenţei. Principalele substanţe neurotrope utilizate în tratamentul bolii Alzheimer sunt (Maletta G.J., 1988):

a. Agenţi colinergici
   1. Cholina
   2. Lecitina – fosfatidilcholină
   3. Arecolina – agonist de ACh
   4. Fiziostigmina – anticolinersterazic (THA)
   5. Tetrahidroaminocridina, tacrin – anticolinesterazic.

b. Agenţi generali nootropici
   1. Piracetam (derivat ciclic de GABA)
   2. Nootropil
   3. Stamin (derivat ciclic de GABA)
   4. Oxiracetam.

c. Vasodilatatoare
   1. Papaverina
   2. Hidergina
   3. Redergin
   4. Ergotoxin

d. Neuropeptide
   1. ACTH
   2. Vasopresina

e. Antagonişti opiaţi
   1. Naloxon
   2. Naltrexon.

Până în prezent, nici una din aceste substanţe neurotrope nu a fost benefică pentru boala Alzheimer. De aceea, medicamentele folosite sunt adresate controlului disfuncţiei comportamentale şi mai puţin pentru obţinerea reversibilităţii deficitului cognitiv.

B. Medicaţia psihotropă este utilizată în tratamentul simptomatologiei comportamentale. Pentru ca aceasta să fie eficace este

important să se efectueze un inventar preliminar al regimului medicamentos curent al bolnavului. Toate drogurile neesenţiale trebuie reduse sau eliminate înaintea prescrierii unei noi medicaţii. Ideal ar fi ca pacientul să treacă printr-o perioadă de fereastră terapeutică în timpul căreia să fie reanalizată simptomatologia demenţială. În acest interval liber multe din simptome pot fi reversibile sau scad din intensitate. Acest lucru este foarte dificil la bolnavul vârstnic. Benefice pentru acesta sunt limitarea numărului de droguri la maximum cinci şi scăderea dozelor la nivelul minim eficace pentru a reduce riscul efectelor secundare adverse.

a. *Medicaţia antipsihotică* constituie în prezent coloana vertebrală a tratamentului care vizează simptomatologia comportamentală. Drogurile antipsihotice pot îmbunătăţi şi procesele de gândire ale bolnavului cu demenţă prin menţinerea acestuia în contact cu realitatea.

Neurolepticele sunt cele mai utilizate pentru obţinerea unui control simplu şi eficace al unor simptome importante: iluzii, halucinaţii, anxietate, depresie, idei delirante.

La pacienţii cu tulburări comportamentale paroxistice, de tipul ostilităţii, agresivităţii, impulsivităţii, eficacitatea neurolepticelor este mai bună comparativ cu cei la care dominant este comportamentul regresiv.

Neurolepticele nu ameliorează direct activitatea zilnică deteriorată, secundar afectării cognitive, a bolnavilor cu demenţă Alzheimer moderată sau severă. De asemenea, nu se ameliorează deficitul prosexic, mnezic, gândirea abstractă, integrarea vizuo-spaţială şi limbajul. Această grupă de medicamente rămâne extrem de utilă pentru controlul simptomatologiei comportamentale.

Principalele antipsihotice, dozele în care sunt administrate şi efectele lor secundare sunt prezentate în tabelul nr.8 (după Maletta G.J., 1988).

Alegerea agentului neuroleptic depinde de profilul individual al pacientului, stadiul bolii şi de tipul de acţiune al drogului:

- incisivitate crescută, sedare scăzută, efecte anticolinergice scăzute, efecte secundare şi extrapiramidale crescute (Haloperidol, Thiothixene);
- incisivitate scăzută, sedare crescută, efecte anticolinergice crescute, efecte secundare şi extrapiramidale minime (Chlorpromazine, Thioridazine).

TABELUL NR. 8. Substanțe antipsihotice folosite în tratamentul simptomatologiei comportamentale din boala Alzheimer

SUBSTANȚĂ ANTIPSIHOTICĂ	DOZA (mg)	EFECTE SECUNDARE
HALOPERIDOL (HALDOL)	0,25 – 1 mg	Efecte extrapiramidale; sedare discretă; hipotensiune arterială ușoară
THIOTHIXENE (NAVANE)	1 – 3 mg	Anumite efecte secundare; ușoară hipotensiune arterială; ușoară sedare
CHLORPROMAZINE (THORAZINE)	25 – 50 mg	Sedare; ușoară hipotensiune arterială; efecte extrapiramidale discrete; fotosensibilitate; efecte anticholinergice
THIORIDAZINE (MELLARIL)	25 – 50 mg	Sedare; ușoară hipotensiune arterială; efecte extrapiramidale ușoare; efecte anticholinergice
TRIFLUOPERAZINE (STELAZINE)	2 – 5 mg	Efecte extrapiramidale; sedare ușoară; hipotensiune arterială ușoară; fotosensibilitate
FLUPHENAZINE (PROLIXIN)	1 – 2 mg	Efecte extrapiramidale; sedare ușoară; hipotensiune arterială ușoară; fotosensibilitate

Datorită deficitului neurotransmisiei colinergice prezent în boala Alzheimer este dificil de controlat simptomatologia comportamentală specifică acesteia cu un medicament neuroleptic anticolinergic. Totuși, sunt recomandate medicamente cu incisivitate scăzută, pentru obținerea unui control rapid al simptomelor comportamentale.

Haloperidolul, în doză de 0,5 - 1 mg/zi, care poate fi crescută până la obținerea efectului terapeutic, rămâne drogul cel mai folosit. Dacă răspunsul nu este cel așteptat, deși doza a fost crescută, atunci este necesar să se controleze concentrația serică a acestuia.

Pacienții în vârstă pot avea o incidență crescută a efectelor secundare: icter, fotosensibilitate, retinopatie pigmentară, diskinezie tardivă, sindrom neuroleptic malign, agranulocitoză.

b. *Medicația antidepresivă* este justificată la bolnavii cu boală Alzheimer care prezintă concomitent tulburări de dispoziție de tip depresiv, în special în stadiile incipiente ale deteriorării cognitive.

Tulburările depresive sau distimice asociate cu BA pot fi reactive, dar deficitul progresiv cortical sau subcortical prin interferențe neurochimice este capabil să declanșeze o depresie majoră sau să exacerbeze o depresie reactivă existentă. Diagnosticul depresiei la un pacient cu deteriorare cognitivă nu este facil, ceea ce presupune menținerea lui în atenție. Atunci când manifestările clinice sunt sugestive, iar testele psihologice concludente, se impune farmacoterapia. Antidepresivele cele mai utilizate rămân triciclicele: Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina, Desipramina, Amoxapina. La pacienții în vârstă se vor avea în vedere efectele secundare cunoscute ale acestor substanțe (sedare exagerată, hipotensiune arterială ortostatică, retenție de urină, cardiotoxicitate, hepatotoxicitate, sindrom O'Gillvie). Totodată sunt posibile și efecte secundare anticolinergice, unicul antidepresiv care nu determină astfel de efecte fiind Desipramina (Bernstein J., 1984).

La pacienții cu demență sunt recomandate (Cadieux R.J., 1989) următoarele tipuri și doze de antidepresive:

Antidepresive triciclice (de administrat cu prudență):

– Imipramina	150 – 300	mg/zi;
– Amitriptilina	150 – 300	mg/zi;
– Doxepina	150 – 300	mg/zi;
– Desipramina	75 – 200	mg/zi;
– Nortriptilina	75 – 200	mg/zi.

Triazolopyridine:

– Trazodon	150 – 400	mg/zi

Antidepresive non triciclice:

– Fluoxetin (Prozac)	20 – 40	mg/zi;
– Tianeptina (Coaxil)	25	mg/zi;
– Maprotilina (Ludiomil)	150 – 200	mg/zi.

La pacienții în vârstă, demențiați, antidepresivele cel mai des folosite sunt Maprotilina (Ludiomil) și Trazodon (Desyrel), medicamente cu efecte secundare și anticolinergice reduse.

Maprotilina interferează neurotransmisia monoaminergică și se administrează începând cu o doză de 50 mg seara care se crește progresiv până la o doză zilnică de 150 – 200 mg. În acest caz, este necesară dozarea concentrației serice a drogului. La doze crescute de Maprotilin (Janowsky D., 1986) au fost raportate crize comițiale.

Trazodonul interferează în special transmisia serotoninergică. Se administrează inițial în doze de 50 – 100 mg/zi, cu o creștere treptată a dozelor până la 150 – 200 mg/zi.

Hipotensiunea arterială ortostatică și o eventuală sedare diurnă au fost remarcate la bolnavii care au utilizat Maprotilină și Trazodon (Bernstein J., 1984).

Bupropion (Wellbutrin) este cel mai eficace la pacienții demențiați cu depresie; medicamentul este puțin utilizat pentru că mecanismul său de acțiune nu este încă bine cunoscut.

Administrarea de Tianeptină (Stablon) este justificată de modul său particular de acțiune. În acest sens cercetările farmacologice au evidențiat că Stablonul accelerează viteza de recuperare a neuronilor piramidali de la nivelul hipocampului, proprietate dovedită prin studii electrofiziologice, ceea ce permite atât optimizarea performanțelor mnezice, cât și atenuarea simptomatologiei comportamentale. Prin acțiunea sa la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, Stablonul modelează răspunsul și adaptarea comportamentului la stress.

IMAO sunt uneori folosite în tratamentul tulburărilor depresive la bătrâni (Lazarus L. și colab. 1986). Fenelzin (Nardil) este utilizat în doze de 30 – 50 mg/zi, în tratamentul stării depresive la pacienții cu BA. Efectele secundare diferă de la individ la individ și includ: hipotensiune arterială ortostatică, stare confuzională, insomnie. Medicamentul nu se va asocia cu alimente care conțin tiramină.

Psihostimulentele de tipul amfetaminelor și metilfenidatului nu au oferit rezultate satisfăcătoare în tratamentul depresiei, din cauza duratei scurte de acțiune, efectului de rebound, dependenței psihologice și efectelor cardiovasculare (tahicardie, hipertensiune arterială).

Unele observații clinice au evidențiat că metilfenidatul (Ritalin) are efecte antidepresive mai ales la bolnavii demențiați cu depresie inhibată (Katon W. și colab. 1980). Diminuând activitatea enzimatică hepatică, medicamentul poate crește nivelul sanguin al unor antidepresive triciclice administrate concomitent (Katon W. și colab., 1980).

c. *Medicația anxiolitică.* Anxietatea este des întâlnită în comportamentul celor afectați de boala Alzheimer, iar benzodiazepinele sunt medicamentele cele mai utilizate (Cutler N. și colab.,

1984). Aceste produse sunt administrate la vârstnicii anxioşi, cu sau fără demenţă, şi sunt folosite atât ca sedative, cât şi ca hipnotice.

Nu trebuie neglijate efectele secundare ale benzodiazepinelor la vârstnici. Spre exemplu, Lorazepamul (Activan) are capacitatea de a induce amnezie anterogradă şi de a favoriza confuzia cu o falsă agravare a simptomelor cognitive. Drogurile amintite se diferenţiază clinic după durata lor de acţiune, al cărei interval de timp se întinde de la 2 – 3 ore (Triazolam, Halcion) până la 50 de ore (Diazepam).

La suferinzii cu boală Alzheimer se recomandă benzodiazepine cu durata de acţiune scurtă, administrate pe perioade de timp fragmentate. În unele cazuri, sistarea brutală determină tulburări de sevraj sau apariţia crizelor comiţiale.

d. *Agenţi colinergici.* Deficitele colinergice centrale au fost bine documentate în boala Alzheimer. Încercările anterioare de a trata aceşti pacienţii cu medicamente substituente ale cholinei (Lecitina, Oxotremorina, Arecolina) s-au soldat cu rezultate contradictorii.

Administrarea de Oxotremorină la pacienţii cu boala Alzheimer a avut rezultate pozitive dar de scurtă durată, iar la unele cazuri a indus stări depresive (Davis K.L., colab., 1987).

Utilizarea Fiziostigminei a avut de asemenea rezultate pozitive pe o perioadă scurtă de timp. Asocierea de Fiziostigmină şi Tetrahidroaminoacridină (THA) a determinat fie o ameliorare a stării clinice, fie lipsa eficacităţii acesteia (Chatellier G., 1990; Fitten L.J. şi colab., 1990).

Observaţiile de mai sus sunt corelabile cu multiplele perturbări neurochimice care au fost sesizate în boala Alzheimer (mediaţia DA, 5-HT, peptidergică; Gottfries C.G., 1985 şi Sunderland T., colab., 1992).

Administrarea de THA şi efectul clinic al acesteia a avut ca substrat probabil capacitatea produsului de a creşte concentraţia cerebrală de ACh.

Studiile randomizate au evidenţiat însă un efect clinic discutabil şi au atras atenţia asupra hepatotoxicităţii produsului.

L-Deprenylul (Selegiline) este un inhibitor neconvertibil de MAO, cu o acţiune selectivă asupra sistemului de neurotransmiţători monoaminergici. Efectul preparatului depinde de doză şi este posibil ca o doză de 10 mg/zi să deprime selectiv MAOB, iar în doze de 40 mg atât MAOB, cât şi MAOA (Tariot P.N., colab.,

1987). Observaţiile clinice au demonstrat că L-Deprenyl, în doză de 40 mg/zi, administrat o perioadă lungă de timp, permite obţinerea unor efecte clinice mai favorabile.

Studii recente (Tetrud J.W., 1989) au sugerat că în unele boli neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, un posibil substrat etiologic ar fi acumularea de MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 - tetrahydropyridină), care este un poluant industrial din atmosferă. Posibila transformare a MPTP în MPP (1-methyl-4-phenyl pyridină) îi creşte neurotoxicitatea, produsul de catabolism fiind un blocant al catenei respiratorii mitocondriale. Deprenylul blochează apariţia acestui catabolit neurotoxic.

Observaţiile prezentate sunt valabile şi în cazul altor boli degenerative, cum sunt SLA şi boala Alzheimer.

În prezent, s-a încercat (Sunderland T., colab., 1992) ca boala Alzheimer să fie abordată terapeutic din perspectiva unei „chimioterapii combinatorii", care presupune următoarele strategii:

Cholinesterase + Agent Cholinergic
- Lecitina/Cholina
- Arecolina
- Nicotina
- Agonişti selectivi/Antagonişti

Cholinesterase + Agent Serotoninergic
- m/Clorophenylpiperazine (mCPP)
- Citalopram
- Fluoxetine
- Metergoline

Cholinesterase + Agent Noradrenergic
- Clonidina
- Yohimbine
- Desmethylimipramine
- L-Deprenyl

Cholinesterase + Agent Dopaminergic
- L-Dopa
- Bromocriptina
- Haloperidolul
- L-Deprenyl.

e. *Agenţii beta-blocanţi.* S-a demonstrat că beta-blocanţii sunt eficienţi în tratamentul tulburărilor comportamentului agresiv şi impulsiv (Elliott F., 1977) din schizofrenie, retard mental şi demenţe (Gadbow J., 1989). Datorită mecanismului de acţiune, în primul

rând asupra sistemului nervos simpatic, beta-blocanţii sunt contraindicaţi pentru pacienţii cu astm, hipotiroidie şi unele boli cardiopulmonare.

Cele mai frecvente efecte secundare includ hipotensiunea şi bradicardia.

Deşi unii pacienţi răspund repede la Propranolol, totuşi efectul terapeutic optim se obţine după o perioadă de 8 săptămâni de tratament (Yudofsky S., colab., 1987). Doza iniţială a tratamentului cu Propranolol la vârstnici va fi de 10 - 20 mg/zi. Creşterea dozei se face o dată la 3 zile. Efectul terapeutic este observat la doze de 100 mg/zi. Doza zilnică la bătrâni nu trebuie să depăşească 400 mg. Oprirea tratamentului nu se face brusc, ci treptat, diminuând dozele cu 20 mg/zi. În acest fel se evită apariţia HTA de rebound.

Medicamentele beta-blocante pot fi administrate singure sau împreună cu altele, cărora le potenţează efectul de modelare comportamentală.

f. *Carbamazepina* (Tegretol) este utilă în tratamentul comportamentului agresiv la pacienţii demenţiaţi care au modificări EEG în special la nivelul lobului temporal (Yudofsky S., colab., 1987) dar şi la cei fără modificări EEG şi fără tulburări afective (Luchins D., 1983).

Efectul benefic al Carbamazepinei în comportamentul agresiv nu poate fi corelat cu acţiunea sa anticonvulsivantă (Maletta C.J., 1992).

La unii pacienţi, Carbamazepina induce neurotoxicitate cu stare confuzională şi creşterea agitaţiei psihomotorii.

Întrucât la pacienţii cu boala Alzheimer tulburările afective evoluează pe un fond organic, este recomandată utilizarea medicamentului în doze de 400 - 800 mg/zi, pentru controlul terapeutic al acestor tulburări.

g. *Sărurile de litiu* sunt indicate, în principal, în tratamentul simptomatologiei afective de tip expansiv. De asemenea, litiul are efecte inhibitorii asupra comportamentului agresiv la pacienţii cu traumatisme craniocerebrale, retard mental şi demenţă (Glenn M. şi colab., 1989), la niveluri serice cuprinse între 0,3 - 0,6 mEq/l (Maletta C.J., 1992).

Se consideră că litiul are urmări benefice atunci când este folosit ca agent de potenţare a efectului medicaţiei neuroleptice, anxiolitice şi antidepresive. Totuşi, unii autori (Foster J. şi Rosenthal J.,

1980) recomandă evitarea utilizării litiului la pacienții cu demență, în special datorită faptului că administrarea produsului la vârstnici poate determina un sindrom psihoorganic iatrogen, ca expresie a neurotoxicității sale.

h. *Grefele intracelulare* la nivel hipocampic cu celule nervoase foetale reprezintă o altă posibilitate terapeutică în boala Alzheimer. Studiile experimentale au remarcat că după aplicarea acestui tratament sunt ameliorate tulburările de comportament și deficitul mnezic. Totuși rezultatele generale nu sunt încurajatoare pentru că s-au evidențiat alte deficite secundare lezării hipocampului, iar crizele epileptice au fost citate mai frecvent.

Avându-se în vedere eficacitatea relativ redusă a medicamentelor utilizate până în prezent asupra simptomatologiei cognitive și noncognitive, cercetările farmacologice actuale sunt orientate spre identificarea unor mijloace terapeutice cu efecte mai concludente. Unul dintre acestea ar putea fi identificarea și utilizarea unor molecule active cu proprietăți inhibitorii asupra sintezei de amiloid sau care să moduleze activitatea genei AP.

Deși descoperită din anul 1907 de către medicul Alois Alzheimer, boala care îi poartă numele s-a bucurat de o atenție particulară din partea specialiștilor doar în ultimii ani. Atitudinea se explică pe de o parte prin faptul că, uneori, boala era confundată cu alte tipuri de demență, iar pe de altă parte pentru că s-a remarcat lipsa de complianță a acesteia la medicamentele cunoscute, ceea ce explică evoluția inexorabilă spre demență profundă și deces.

Observații clinice ulterioare si, mai ales, dezvoltarea metodelor de investigare noninvazivă a creierului au permis delimitarea bolii Alzheimer de celelalte tipuri de demență, evidențiindu-se particularitățile clinico-evolutive. Acest aspect ne-am străduit să-l înfățișăm în prezenta lucrare. În condițiile în care multitudinea de factori implicați în determinismul afecțiunii este frapantă pentru specialist, devine stresantă luarea în considerare doar a unui singur factor ca fiind prioritar. Ipoteza multifactorială rămâne în prezent cea mai plauzibilă, dar nu trebuie ignorat rolul de trigger al unor factori stresanți. De aici rezultă și dificultățile clinicianului de a elabora strategii de diagnostic și de abordare terapeutică. Din această perspectivă lucrarea se adresează medicilor generaliști, psihiatri, neurologi, psihologilor, dar și studenților în medicină, cei care vor stabili viitoarele strategii de abordare a „bolii secolului".

REPREZENTANŢA PENTRU ROMÂNIA
B-dul REPUBLICII nr. 44-4o, et. VI
BUCUREŞTI, tel. 250.73.92

sanofi WINTHROP

ÎNCĂ UN PAS ÎN TRATAMENTUL MALADIEI ALZHEIMER

JUMEX[R]/Selegos
selegilinum chloratum
comprimate a 5 mg

JUMEX este un inhibitor selectiv de MAO-B cu caracter ireversibil. Împiedică preluarea dopaminei la nivelul terminaţiilor nervoase, având şi un efect inhibitor asupra receptorilor presinaptici dopaminergici.

Patogeneza *bolii Parkinson* implică scăderea numărului neuronilor dopaminergici nigrostriatali. JUMEX[R] potenţează efectul levodopei, diminuând astfel necesarul acesteia, reduce perioada de latenţă pentru apariţia efectului benefic şi-i prelungeşte perioada de acţiune. Deoarece nu inhibă metabolismul altor monoamine, administrarea sa nu este urmată de reacţia hipertonică.

Maladia Alzheimer şi demenţa senilă de tip Alzheimer (SDAT) sunt afecţiuni degenerative ale SNC, în dezvoltarea cărora un rol principal îl are scăderea activităţii sistemului colinergic şi creşterea activităţii sistemului MAO cortical şi subcortical. Din ce în ce mai multe date susţin faptul că în procesele cognitive, sistemul catecolaminergic are un rol reglator fundamental. Acest produs, inhibând MAO-B, creşte nivelul de dopamină, având ca efect îmbunătăţirea performanţelor cognitive şi încetinirea deteriorării acestora; medicamentul ar stimula şi activitatea receptorilor colinergici de tip M_1, incriminaţi şi ei în determinismul disfuncţiilor cognitive.

Jumex[R] se absoarbe bine, se metabolizează rapid şi, datorită inhibării ireversibile a MAO-B, efectul clinic nu depinde de timpul de eliminare, de aceea o priză pe zi este suficientă.

INDICAŢII: Administrarea ca *monoterapie* în stadiul de debut al maladiei Parkinson prelungeşte semnificativ introducerea terapiei cu levodopa, poate preveni apariţia perioadelor „on-off", permite păstrarea capacităţii de muncă parţiale sau totale a pacienţilor. Administrat împreună cu levodopa are efect adjuvant, măreşte şi/sau prelungeşte efectul levodopei.

În *maladia Alzheimer şi în demenţa senilă de tip Alzheimer (SDAT)*, în stadiile uşoare şi moderate, se administrează ca monoterapie. Creşterea nivelului de dopamină face posibilă ameliorarea intelectuală şi mnestică, creşte activitatea motorie şi instrumentală, dispoziţia, comportamentul, socializarea bolnavului.

CONTRAINDICAŢII: Sindroame extrapiramidale fără deficit de dopamină (tremor grav, coree Huntington, etc). Hipersensibilitate la selegilină.

POSOLOGIE: În tratamentul *maladiei Parkinson*, doza iniţială uzuală este de 8 -10 mg pe zi (1 - 2 comprimate), dimineaţa, sau administrate dimineaţa şi la începutul după-amiezii. În timpul tratamentului, doza iniţială de levodopa poate fi diminuată. Nu influenţează doza altor medicamente antiparkinsoniene.

În *maladia Alzheimer* şi în SDAT se recomandă o doză iniţială de 5 mg pe zi (1 cp.) dimineaţa; doza se poate mări la 10 mg pe zi, în funcţie de efectul terapeutic.

PREZENTARE: 50 comprimate
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd-Budapest
SANOFI WINTHROP Industry

Résumé

Cette monographie est une synthèse de toutes les recherches concernant les aspects étiopathogéniques et clinicothérapeutiques liés à une des plus graves affections dégénératives du SNC, qui est la maladie d' Alzheimer.

Par ses conséquences évolutives la maladie, considérée comme prioritaire parmi les affections dégénératives du SNC, est signalée avec une incidence accrue non seulement chez les personnes âgées, mais aussi chez des patients très jeunes. On a identifié des cas parmi des malades de 30 - 40 ans environ.

Le travail est une première dans la littérature médicale roumaine basée non seulement sur des informations bibliographiques extrêmement complexes, mais aussi sur des observations personnelles à caractère original.

La monographie comprend plusieurs chapitres structurés dans le domaine étiopathogénique, clinique et thérapeutique.

Un chapitre important s'ocuppe du substrat neurochimique incriminé dans l'étiopathogénie de la maladie d' Alzheimer. Ce chapitre est pour les auteurs une excellente occasion de présenter les principaux neuromédiateurs et neurotransmitteurs au niveau du SNC dont la perturbation a été signalée dans la maladie d' Alzheimer.

Nous avons prêté une attention particulière à la neuromédiation cholinergique en établissant des corrélations entre les perturbations de celle-ci et une série de perturbations cliniques saisies dans l'évolution de la maladie. En même temps nous avons analysé le phénomène du déséquilibre neurochimique et neurofonctionnal entre la neuromédiation cholinergique et les monoamines cérébrales.

Un intérêt particulier est accordé au système GABA et à l'effet neurotoxique du récepteur NMDA.

En se basant sur des analyses fonctionnelles, les auteurs concluent que la perturbation de la médiation cholinergique et l'apparition du phénomène de déséquilibre neurochimique entre celle-ci et le

système des monoamines associé à l'activité GABA, récepteurs NMDA et somatostatine peuvent être incriminées parmi les facteurs étiopathogéniques de la maladie.

Le substrat étiopathogénique est approché en detail dans un chapitre spécial.

Tous comme d'autres auteurs qui se sont intéressés à l'étude de cette maladie, nous aussi, nous avons insisté sur l'analyse des marqueurs biologiques (cutanés, sanguins, LCR) ainsi que sur la description des lésions cérébrales axiales de la maladie: atrophie corticale, plaques séniles, dégénérescence neurofibrilaire, angiopathie conglophile). On a analysé particulièrement le précurseur β-amyloïdique ainsi que le facteur de la croissance neuronale.

En même temps nous avons présenté en detail les modifications chimiques qui accompagnent les lésions cérébrales: protéoglycans, protéinkinases, interférons, interleukines.

Associées à ces modifications les études PET et SPECT ont mis en évidence dans le cerveau des malades atteints par la maladie d'Alzheimer un niveau métabolique réduit de la glucose et une utilisation diminuée de l'oxigène. Le phénomène a été constaté dans les régions anatomiques les plus affectées par la maladie et surtout au niveau de l'hypocampus. Le rôle pathologique du phénomène de l'apoptose est mis en evidence aussi.

Nous avons présenté analytiquement les hypothèses actuelles étiopathogéniques incriminées dans le debut de la maladie: virales, toxiques, infectieuses, génétiques, etc.

Un des chapitres d'importance spéciale est celui qui présente les critères du diagnostic clinique et paraclinique dans la maladie d'Alzheimer. Ce chapitre nous permet de présenter les classifications actuelles des maladies dégénératives du SNC évoluant vers la démence, tout en précisant la position particulière de la maladie d'Alzheimer parmi celles-ci.

Les perturbations cliniques extrêmement polymorphes nottamment pendant la période de début de la maladie ont été systématisées en troubles cognitives et noncognitives. Ces troubles et leur mode d'évolution ont été analysés en tenant compte de l'expérience des auteurs.

L'évolution clinique est évaluée d'après les critères de Reisberg B.

L'examen clinique, psychiatrique et neurologique est complété par les évaluations neuropsychologiques obligatoires dans ces cas. Ce chapitre nous donne aussi l'occassion de présenter le diagnostic différentiel dans toute sa complexité.

Nous avons passé en revue une série de maladies démentielles et pseudodémentielles, qui par manifestations et évolution peuvent être confondues avec la maladie d'Alzheimer.

C'est la raison pour laquelle on prête une attention particulière aux investigations paracliniques: EEG, CT, SPECT, PET, IRM. On a mis en évidence ces modifications qui peuvent mener au diagnostic positif.

Ayant en vue la sévérité de la maladie et la difficulté d'établir le diagnostique de certitude par l'examen clinique et paraclinique, les auteurs à juste titre insistent sur le rôle et la valeur de la biopsie cérébrale.

On a présenté les indications, les contreindications et les principales techniques neurochirurgicales indispensables pour le déroulement de ces investigations.

Ainsi sur la base d'une iconographie personnelle nous avons présenté par la microscopie électronique les principales lésions histopathologiques dont l'existance est obligatoire pour soutenir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (8 cas): plaques séniles, dégénérescence neurofibrilaire, filaments hélicoïdaux en paires, angiopathie conglophile.

La majorité des patients atteints par la maladie d'Alzheimer chez lesquels nous avons effectué la biopsie cérébrale étaient des males.

L'originalité de nos observations réside dans le fait que nous avons remarqué certaines modifications histopathologiques similaires aussi parmi d'autres affections du SNC comme par exemple: tumeurs cérébrales, hydrocéphalie interne, tumeurs de l'hypophise, malformations cérébrovasculaires artérielles.

Etonnant est que certaines de ces lésions ont été identifiées aussi chez un patient de 16 ans dont le diagnostic a été adénome hypophisaire chromophobe. Ce cas ainsi que les observations sur d'autres cas sur lesquels nous avons effectué la biopsie cérébrale (11 cas) et qui ne présentaient pas de signes cliniques typiques pour la maladie d'Alzheimer, nous ont posé des problèmes sur la spécificité typique des lésions conuues pour la maladie d'Alzheimer.

Dans cette monographie nous avons présenté les résultats de l'examen de microscopie électronique sur des pièces anatomiques obtenues par la biopsie cérébrale.

Nous avons établi des corrélations entre les résultats de l'examen paraclinique (EEG, CT, IRM) et les modifications histopathologique observées par la microscopie électronique.

Quoique cette maladie soit considérée comme ayant une évolution clinique progressive il lui revient un chapitre important sur la thérapie.

Nous avons présenté aussi les principaux moyens pharmacologiques et psychothérapeutiques de contrôle des troubles cognitifs et noncognitifs.

On a mis en évidence les limites de ces moyens thérapeutiques de contrôle des troubles psychopathologiques spécifiques de cette maladie et on a mis en discussions des possibilités nouvelles comme les greffes intracérébrales au niveau de l'hypocampus avec des cellules nerveuses foetales, ainsi que l'utilisation de certaines molécules actives ayant la propriété d'inhiber la synthèse de l'amyloïde ou de moduler l'activité de la gène AP.

Ayant en vue l'intérêt accru accordé à cette maladie à présent, de meme que les efforts de trouver les meilleures solutions thérapeutiques, la monographie laisse place à l'espoir en une qualité supérieure des services médicaux et sociaux.

ALZHEIMER DISEASE

Summary

This monography is a synthesis of the researches on the etiopathogenic and clinical therapeutic aspects related to one of the severest degenerative affections of the CNS, which is the Alzheimer disease.

Having priority, by its evolutive consequences, among the degenerative affections of the CNC, the illnes is reported with increasing incidence and onset not only in the elderly, but also at earlier ages. There wew reported cases even in 30-40 year old patients.

The book itself is a premiere in the Romanian medical literature, sustained by highly complex bibliographic information and also by our own observations.

The monography contains several chapters structured in the etiopathogenic, clinic and therapeutic field.

An important chapter refers to the neurochemic substratum incriminated in AD etiopathogeny. This chapter gives the authors the opportunity to present the main neuromediators and neurotransmitters at the level of the CNS, whose disturbance has been noticed in AD.

Special attention is given to the cholinergic neuromediation, establishing correlations between its disturbance and a series of clinic disorders in the illness evolution.

At the same time the phenomenon of neurochemical and neurofunctional disbalance between the cholinergic neuromediation and the cerebral monoamines is analysed.

Some functional analyses have concluded that both the disturbance of the cholinergic mediation and the occurence of the phenomenon of neurochemic disbalance between the former and the monoamine system associated with GABA activity, NMDA receptor and somatostatine can be incriminated among the etiopathogenic factors of the illness.

The etiopathogenic substratum is extensively approached in a special chapter.

Besides other authors who were concerned to study this illness, we also have insisted on the analysis of the biological markers (cutaneous, sanguine, LCR) as well as on the description of the axial cerebral lesions of this illness i.e. cortical atrophy, senile plaques, neurofibrillary tangles, conglophile angiopathy.

The amyloid b-protein precursor and the nerve growth factor have been carefully analysed. Concomitantly the biochemical modifications accompanying the cerebral lesions such as proteoglycans, proteinkinases, interferons, interleukines have been presented in detail.

In association with these modifications PET and SPECT studies evidenced in the brain of Alzheimer diseased patients a low metabolic level of glucose and a reduced use of oxygen. The phenomenon was noticed in the anatomic regions mostly affected by the illness, that is particularly at the level of the hippocampus. The pathologic role of the apoptose phenomenon has been also emphasized. We have analytically described the present etiopathogenic hypotheses incriminated in the disease onset: viral, toxic, infectious, genetic etc.

One of the most important chapters addresses the criteria of the clinic and paraclinic diagnostic in AD. This chapter enables us to provide the present classifications of the degenerative diseases of the CNS, which develop dementia, specifying the particular position of AD among them.

Clinical disturbances highly polymorphous especially during the disease onset were systemized as cognitive and noncognitive disorders.

The presentation of these disorders and of their evolution modalities has been done based on the authors' experience. The clinic evolution is assessed as per Reisberg stage criteria.

The clinic psychiatric and neurological examination is completed by neuropsychologic assessments compulsory in these cases.

This chapter also enables us to present the differential diagnosis in all its complexity. So there have been presented a series of demential and pseudodemential affections which by manifestation and evolution can be misinterpreted as AD.

That is why the paraclinic investigations are given special consideration: EEG, CT, SPECT, PET, IRM. Those modifications leading to a positive diagnostic have been pointed out.

Given the illness severity and the difficulty in determining the certainty diagnostic by clinic and paraclinic examination, the authors, with good reason, are insisting upon the role and the value of the cerebral biopsy. Indications, contraindications and the main neurosurgical techniques required for these investigations are being presented. Therefore based on a personal iconography we presented by electronic microscopy the main histopathologic lesions whose presence is compulsory to support the diagnostic of AD (8 cases): senile plaques, neurofibrillary tangles, pair helicoidal filaments, conglophile angiopathy.

Most of the patients with AD on whom we had run cerebral biopsy were males.

The originality of our observations is resulting from the fact that we noticed some similar histopathologic modifications in case of other affections of the CNS such as, cerebral tumors, internal hydrocephalus, hypophysis tumors, cerebrovascular malformations.

Surprising was that some of these lesions had been identified also in a 16 year old patient whose diagnostic was chromophobic hypophysis adenoma. This case and the observations on other cases in which we performed the cerebral biopsy (11 cases) and which did not evidence clinic signs typical of AD, raised questions related to the typical specificity of the lesions known in AD.

The results of the electronic microscopy examination on anatomic parts obtained by the cerebral biopsy are reported in this monography.

We established correlations between the results of the clinic, paraclinic examination (EEG, CT, IRM) and the histopathologic modifications noticed by the electronic microscopy.

Although this illness is considered to have a progressive, clinic evolution, the chapter on the therapy is given significant room in this monography.

The main pharmacologic and psychotherapeutic means of control of cognitive and noncognitive disorders have also been presented herein.

There have been pointed out the limits of these therapeutic means of control of the psychopathologic disorders specific for this illness and there have been discussed the new possibilities such as the intracerebral grafting at the hippocampus level with nervous foetal celles, as well as the use of some active molecules, which

inhibit the amyloid synthesis or modulate the activity of the AP gene.

Bearing in mind the interest shown in this illness at present as well as the efforts developed to find out some therapeutic solutions, the monography looks on the bright side of it. Likewise, we hope to optimize the conditions of medical and social health care needed as far as this illness is concerned.

BIBLIOGRAFIE

ABRAHAM, C.R.; SHIRAHAMA, T.; POTTER, H., *Neurobiological aging*, 1990, *11*:123-129.

ADAMS, D.R.; VICTOR, M., *Principles of neurology*, 1989, 921- 945.

AGBAYEWA, M., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1986, *34*:561-564.

AGID, Y.; BRANDEL, J.-PH.; CERVERA, P. et al..., *Revista de geriatrie*, 1991, 3:4-14.

AHARON-PERETZ, J.; ASIAH, A.; PILLAR, T.; EPSTEIN, R.; TZISCHINSKY, O.; LAVIE, P., *Neurology*, 1991, *41*(10):1616-1619.

ALZHEIMER, A., *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1987, *1*:7-8.

AMANO, T.; MEYER, J.S.; OKABE, T.; SHAW, T.; MORTEL, K. F., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1982, *6*:923-932.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 1987, Rev. 3rd Edition.

ANDERSON, R.E.; JARCHO, L.W., *19th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology*, Chicago, 1981.

APPLEGATE, W.B.; BLASS, J.P.; WILLIAMS, T.F., *England Journal of Medicine*, 1990, *17*:1207-1214.

ARIPSE, N.; ROJAS, E.; POLLARD, H., *Proc. of Nat. Acad. of Sciences*, 1993, *90*:569-571.

ASHFORD, J.M.; KOLM, P.; COLLIVER, J.A. et al..., *Journals of Gerontology*, 1989, *44*:139-146.

ASHFORD, J.M.; JARVIK, L.F., *New England Journal of Medicine*, 1985, *313*:388-389.

AUBERT, I., *J. Neurochem.*, 1992, *589*:30-312.

AUER, R., KALIMO, H.; OLSSON, Y. ETAL., *Acta Neuropathol.*, 1985, *67*:279-88.

AWAD, I.A.; JOHNSON, P.C.; SPECTZLER, R.F.; HODAK, J.A., *Stroke*, 1986, *17*:1090-1097.

BACON, E.; VIENNOT, F., *Medicine/Sciences*, 1990, *6*:770-7.

BALL, M. J., *Canadian Journal of the Neurological Sciences*, 1982, 9:303-306.

BALL, M.J., *Acta Neuropathologica* (Berlin), 1977, *37*:111-118.

BARROW, C.J.; ZAGORSKI, M.G., *Science*, 1991, *253*:179-182.

BARTUS, R.T., DEAN, R.L.: BEER, B.; LIPPA, S.A., *Science*, 1982, *17*:408-417.
BASIER, K. et al., *Cell*, 1986, *46*:417-428.
BEAL, M.F.: MAZUREK, M.F.; TRAN, V.H. et al., *Science*, 1985, *229* : 289-291.
BEKKERS, J.M.: STEVENS, C.F., *Nature*, 1989, *341*:230-2333.
BELL, I.R.: AMEND, D.; KASZNIAK, A. W., *Lancet*, 1993, *341*:62-67.
BELL, M.A.; BALL, M.J., *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1986, *13*:456-461.
BEN-ARI, Y., *Eur. J. Neurosci.*, 1990, *2*:62-68.
BENSON, D.F.; KUHL, D.E.: HAWKINS, R.A. et al., *Archives of Neurology*, 1983, *40*:711-714.
BERNSTIEN, J., *Journal of Clinical Psychiatry*, 1984, *45*:30-34.
BERRIOS, G., *British Journal of Psychiatry*, 1989, *154* (suppl. 4), 11-16.
BERTONI-FERDDARI, U., *Medical Hypothesis*, 1988, *25*:145-147.
BIRKETT, D., *British Journal of Psychiatry*, 1972, *120*:321-325.
BISSETTE, G.; REYNOLDS, G.P.; KILTS, C.D. et al., *The Journal of the American Medical Association*, 1985, *254*:3067-3069.
BJORKLUND, A.; STENESI, U., *Neurol. Grafting in The Mammalian CNS*, 1985, *3*:11-19.
BLESSED, G.; TOMLINSSON, B.E.: ROTH, M., *British Journal of Psychiatry*, 1968, *114*:797-811.
BLISS, T.V.P.; COLLINRIDGE, G.L., *Nature*, 1993, *36*:31-39.
BOCKAERT, J., *Medicine/Sciences*, 1989, *5*:562-569.
BOERRIGTER, M.E;VIJG, J, *Alzheimer Actualites*, 1993, *80*:4-9.
BOERRIGTER, M.E.; MULLAART, E.; VIJG, J., *Exp. Cell Res.*, 1991, *192*:61-66.
BOERRIGTER, M.E.; VIJG, J., *Age and Aging*, 1993, *22*:44-52.
BOERRIGTER, M.E.; VIJG, J., *Mutation Res.*, 1991, *255*:49-55.
BOERRIGTER, M.E.; WEI, J.Y.; VIJG, J., *J. Gerontol.*, 1992, *47*:177-184.
BOGOLEPOVA, I.N., *Korsakov*, 1988, *7*:39-45.
BOHL, J.; STORKEL, ST.; SCULTZE, E. et al., *Pharmacopsychiatry*, 1986, *19*:196-197.
BOITEUX, S.; BICHARA, M.; FUCHS, R.P.; LAVAL, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, *10*:552-558.
BONDAREFF, W.; MOUNTJOY, C.O.; ROTH, M., *Neurology*, 1982, *32*:164-168.
BOWEN, D. M., în: Katzman, R-Banbury, *Biological Aspect of Alzheimer's Disease*, Goldspring Harbor-New York, 1983, 219-321.
BOWEN, D.M.; DAVISON, A.N., *British Medical Bulletin*, 1986, *42*:75-80.
BOWEN, D.M.: SMITH, C.B.; WHIT, P. et al., *Brain*, 1977, *100*:427-453.
BRACHET, PH., *Medicine/Sciences*, 1990, *6*:854-62.
BRADLEY, P.B.; ENGEL, C.; CEMIUK, W. et al., *Neuropharmacology*, 1986, *25*:563-584.
BRIAN, J.P.; VAN DEN BOSCH; DE AGUILAR; FLAMENTDURAND, în: G. Traber; W.H. Gisspen, *Senile-Dementia of the Alzheimer Type*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1985, 164-174.

BROCKHAUS. H., *Journal Psycholog. Neurol.*, 1983. *49*:1-36.
BROECHOVEN. C.V.; GENTHE. A.M.; VANDERBERGHE. A. et al.. *Nature*, 1987. *329*:153-155.
BROWN. P., *Antiviral Chemistry And Chemioterapy*. 1990. 75-83.
BROWN. P.; KAUR. P.; SULIMA. M.P., *Lancet*. 1993. *341*:127-129.
BRUN. A.; ENGLUND. E., *Ann. Neurol.*, 1986. *19*:253-262.
BRUN. A.; GUSTAFSON. L., *Archives of Psychiatry and Neurology*. 1976. *223*:15-19.
BUEE. L.. *Alzheimer Actualites*. 1993. *78*:6-7.
BUELER. H.; FISCHER. M.; LONG. Y. et al.. *Nature*. 1992. *356*:577-582.
BUELL. S.J., *Brain Research*, 1981. *214*:23-41.
BURNS. A.; JACOBY. R.; LEVY. R.. *British Journal of Psychiatry*. 1990. *157*: 72-94.
BURNS. A., *International Psychogeriatrics*. 1992. *4* (Suppl.1): 43-52.
CALNE. D.B., *The New England Journal of Medicine*. 1993. *329*. *14*:1021-1027.
CALNE. D.B.; ZIGMOND. M.J., *Arch. Neurol.*. 1991. *48*:361-363.
CAPORASO. G.L.; GANDY. S.E.; BUXBAUM. J.D.; GREENYARD. P., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1992. 2252-2256.
CHARTIER-HARLIN. M.C., *Bull. Inst. Pasteur*. 1991. *89*:159-186.
CHATELLIER. G.; LACOMBLEX. L., *British Medical Journal*. 1990. *300*:495-499.
CHENG. M.Y.; HARTL. F.U.; HOWICH. A.L., *Nature*. 1990. *348*:455-458.
CHOI. D.W., *Trends Neurosci.*. 1988. *11*:465-69.
CHOI-MIURA. N.H.; IHARA Y.; FUKUCHI. K. et al., *Neuropathologica*. 1992. *83*:260-264.
COBEN. L.A.; DANZIGER. W.J.; STORAND. M., *Clinical Neuropsychology*. 1986. *61*:101-112.
COHEN. D., *Journal of American Geriatrics Society*. 1993. *41*:229-232.
COLE. G.; DOBKINS. K.R.; HANSEN. L.A., *Brain Res.*. 1988. *52*:165-174.
CONSTANIDIS. J., *Acetylcholine. Glutamate. GABA and Neuropeptides*. 1984. 55-68.
CORDER. E.H.; SAUNDERS. A.M.; STRITTMATER. W.J., *Science*. 1993. *261*:921-923.
CORREAS. I; DIAZ-NIDO. J; AVILA. J.. *J. Biol. Chem.* 1992. *267*:15721-15728.
COYLE. J.T.; PRINCE. D.L.; DELONG. M.R., *Science*. 1993. *219*:1184-1190.
CRAWFORD. F.; GOATE. A., *Bioessays*. 1992. *14*. *11*:727-734.
CRAWLEY. J.N.; OLSCHOWKA. J.A.; DIAZ. D.J.; JACOBO-WITZ. D.M., *Peptides*. 1985. *6*:891-901.
CREASEY. H.; RAPAPORT. S.J.. *Ann. Neurol.*. 1985. *17*:2-10.
CROLS. R.; SAERENS. J.; NAPPE. M.; LOWENTHAL. A., *Journal of Neurology*. 1986. *233*:157-160.
CROSS. A.J.; CROW. T.J.; PERRY. E.K. et al., *British Medical Journal*. 1981. 282-293.
CUMMINGS. J., *British Journal of Psychiatry*. 1985. *146*:184-197.
CUMMINGS. J.; VICTOROFF. J., *Neuropsychiatry. Neuropsychology and Beh. Neurology*. 1990. *3*:140-153.

CUMMINGS, J.L.; BENSON, D.F., *Arch. Neurol.*, 1982, *41*:874-979.
CURCIO, C.A.; DRUCKER, D.N., *Annuals of Neurology*, 1993, *33*:248-257.
CUTLER, N.R.; NARANG, P., *Psychiatric Clin. N. Am.*, 1984, *7*: 845-861.
CUTLER, N.R., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biological Psychiatry*, 1986, *10*:309-321.
CUTLER, N.R.; DUARA, R.; CREASY, R. et al., *Medicine*, 1984, *101*:355-369.
CUTLER, N.R.; HAXBY, J.V.; DUARA, R. et. al., *Ann. Neurol.*, 1985, *18*:298-309.
CUTLER, N.R.; HAXBY, J.V.; DUARA, R.ET. et al., *Neurology*, 1985, *35*: 1556-1561.
D'ANTONA, R.; BARON, J.C., *Brain*, 1985, *108*:785-800.
DAROUDI, F.; WESTERVELD, A.; NATARAJAN, A.T., *Mutation Res.*, 1989, *212*:113-122.
DAVIES, P.; KATZMAN, R.; TERRY, R.D., *Nature*, 1980, *288*:279-280.
DAVIES, P., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1978, *113*:251.
DAVIS, D.O.; PRESSMAN, B.D., *Radial. Clin. N. Am.*, 1974, *12*:297-313.
DAVIS, K.L., *The New England Journal of Medicine*, 1992, *327*:1253-1259.
DE LEON, M.; GEORGE, A.E.; FERRIS, S.H., *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1984, *8*:88-94.
DE SOUZA, E.B.; INSE, T.R.; PERRIN, M.H. et al., *The Journal of Neuroscience*, 1985, *5*:3189-3203.
DEARMOND, S.J. et al., *Cell*, 1985, *41*:221-235.
DELABAR, J.M. et al., *Science*, 1987, *235*:1390-1395.
DEROUESNE, C., *Rev. de Geriatrie*, 1991, *3*:2-7.
DEROUESNE, C., *La Revue de Practicien*, 1991, *41*, *10*:880-886.
DRACHMAN, D.A., în: Katzman, R., *Biological Aspects of Alzheimer's Disease*, Goldspring Harbor (New York), 1983, 363-394.
DREW, C.A.; JOHNSTON, G.A.R.; WEATHERBY, R.P., *Neuroscience*, 1984, *52*:317-321.
DURARA, R.; GRADY, C.; HAXBY, J., *Neurology*, 1986, *36*:879-887.
DUSTIN, P.; FLAMENT-DURAND, J., în: Weis, G., Gorio, A., *Axoplasmic Transport in Physiology and Pathology*, 1982, 133-136.
DYKES, R.W., *Medicine/Sciences*, 1990, *6*:870-875.
EDGINTON, T.S.; DALESSIO, D.J., *Journal of Immunology*, 1970, *105*:248-255.
EICKLENBOOM, P.; STAM, F.C., *Vircows Arch (Cell Pathol.)*, 1984, *47*:17-25.
EISDORFER, C.; COHEN, D.; BUCKLEY, C.E., în: Katzman, R.; Terry, R.; Bick, K., *Alzheimer's Disease-Senile Dementia and Related Disorders*, Raven-N.Y, 1978, 401-407.
EISON, M.S., *Psychopatology*, 1989, *22*, *4*:13-20.
ELDIN, G.J., *Medical Hypotheses*, 1988, *27*:29-31.
ELIOTT, F., *Annuals of Neurology*, 1977, *7*:489-491.
ELLIS, J.R.; VAN DER VIES, S.M., *Ann. Rev. Biochem.*, 1991, *60*:321-347.
ENGEL, C., *Triangle*, 1987, XXVII, *1/2*, 69-75.

ERDELY. E.; ELLIOTT, G.R.; WYATT, R.J.; BARCHAS, J.D., *Am. J. Psychiatry*, 1978, *135*:725-728.

ERKINJUNTTI, T.; SIPPONEN J.T., *J. Neurol.*, 1985, *232*:157-161.

ESTUS, S.; GOLDE, T.E.; KUNISHITA, T.; BLADES, D. et al., *Science*, *255*: 726-728

FARLOW, M., *JAMA*, 1992, *268*:2523-2529.

FARLOW, M.; GHETTI, B.; BENSON, M.D.; FAROW S.J.; VANNOSTRAND, W.E., *Lancet*, 1992, *340*:453-454.

FATTORETTI, P. et al., *Electron Mycroscopy, Vo. Ra. Applications*, in: *Biological Sciences*, Icem, Paris, 1994, 637-638.

FAZEKAS, G.W., *British Medical Bulletin*, 1986, *42*:29-33.

FENTON, F.; CHAWLUK, J.B.; ALAVIA, A., AJNR, 1987, *8*:421-426.

FERNANDO-DIAZ, J., MERSKEY, H., HACHINSKI, V.C. et al., *Arch. Neurol.*, 1991, *48*:1022-25.

FERRIS, S.H.; DELEAN, M.H.; WOLF, A.P. et al., in: *Aging of the Brain*, Samuel, D.; Algeri, S.; Gerohon, S.; Grimm, V.E.; Toffano, G., (Eds) Vol. 22-Raven Press-N.Y., 1983, *22*:133-142.

FILLIT, H.M.; LUIRIE, V.; REISBERG, B. et al., *Neurology*, 1984, *4*(Suppl.1): 121-126.

FILLIT, H.M.; KEMENY, E.; LUINE, V. et al., *J. Gerontology*, 1987, *42*:180-184.

FITTEN, L.J.; PERRYMAN, K.M.; GROSS, P.L. et al., *American Journal of Psychiatry*, 1990, *147*:239-242.

FLAMENT-DURAND, J.; COUCK, A.M., *Acta Neuropathol.*, 1979, *46*:159-162.

FOERESTER, K., *Neurological Psychiatry*, 1980, *48*:207-219.

FOLSTEIN, M.; ANTHONY, J.C.; PARHAD, J. et al., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1985, *33*:228-235.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MC HUGH, P.H., *Journal of Psychiatric Research*, 1975, *12*:189-198.

FORD, I., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1986, *6*:385-388.

FORNO, L.S., *J. Am. Geriatrics Society*, 1969, *17*:567-575.

FOSTER, J.R.; ROSENTHAL, J.S., *Handbook of Lithium Therapy*, Mtp Press, 1980, 414-420.

FOSTER, N.L.; CHASE, T.N.; FEDIO, P. et al., *Neurology*, 1983, *33*:961-965.

FOZARD, J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1987, *8*:501-506.

FRACKOWIAK, R.S.J., POZZILIC, C.; LEGG, N.J. et al., *Brain*,1981, *104*:752-778.

FRACKOWIAK, R.S.J., *Stroke*, 1986, *17*:803-807.

FRACKOWIAK, R.S.J., *Quarterly Journal of Medicine*, 1985, *57*:713-727.

FRACKOWIAK, R.S.J., LENZI, G.L., JONES, T., HEATHER, J. D., *Journal Computer Assisted Tomography*, 1980, *4*:727-736.

FRACKOWIAK, R.S.J., POZZILLI, C., LEGG, N.J. et al., *Brain*, 1981, *104*:753-778.

FRACKOWIAK, R.S.J., WISE, R.J.S., *Neurology Clinics*, 1983, *1*:183-201.

FRACKOWIAK, R.S.J.; WISE, R.J.S., GIBBS, J.M., JONES,T., LEENDERS, K.L., *Neurological Science*, 1984, *11*:118-122.

FRANCIS, P.T.; PALMER, A.M; SIMS, N.R. et al., *The New English Journal of Medicine*, 1985, *313*:7-11.

FRASER, N.W.; LAWRENCE, W.C.; WROBEL WSKA, Z. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, *78*:6461-6465.

FRATIGLIONI, L.; AHIBOM, A.; VITANEN, M., *Annuals of Neurology*, 1993, *33*:258-266.

FRAZER A.; MAAYANI, S.; WOLFE B.B., *Annuals Rev. Pharmacol Toxicoll.*, 1990, *30*:307-348.

FREEMON, F.R., *Archives of Neurology*, 1976, *33*:658-659.

FRIEDLAND, R.P.; BUDINGER, T.; KOSS, F., *Neurosci. Lett.*, 1985, *53*:253-240.

FUJINAMI, R.S.; OLDSTONE, M.B.; WAROBLEWSKA, Z. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1983, *80*:2346-2350.

FUKUCHI, K.I., *Nature*, 1993, *361*:122-126.

FULLER, S.C., *Am. J. insanity*, 1991, *68*:147-219.

GADBOW, J., *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1988, *2*:116-119.

GADDUM, J. H.; PICARELLI, Z.P., *Bro. J. Pharmacol.*, 1957, *12*, 323-327.

GAJDUSEK, C.D., *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 1988, Vol. 55, Nr. *1*, 3-5.

GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J. Jr., *Biomedical Advances in Aging*, 1976, *26*: 555-562.

GAMBETTI, P.; AUTILIO-GAMBETTI, L.; PERRY, G.G. et al., *Lab. Invest.*, 1983, *49*:430-435.

GANDOLFO, C.; VECCHIA, R.; MORETTI, C. et al., *Acta Neurologica*, 1986, *8*:45-50.

GASKIN, F.; KINGSLEY, B.S.; FU, S.M., *J. Exp. Med.*, 1987, *165*:245-250.

GASSET, M.; BALDWIN, M.; FLETTERICK, R.J.; PRUSINER, S.B., *Acad. Sci. USA*, 1993, *90*:1-5.

GEDDES, J. W.; MONAGHAN, D.T.; COTMAN, C.W. et al., *Science*, 1985, *230*:1179-1181.

GEORGE, A.F.; SZLOPOULOS, L.A.; DE LEON, M.J. et al., *AJNR*, 1987, 8:931-938.

GHANBARI, H.A., *Journal of the American Medical Association*, 1990, *263*: 2907-2910.

GIBBS, J.M.; FRACKOWIAK, R.S.J.; LEGG, N.J., *Gerontology*, 1986, *32* (Suppl.1):84-88

GILBERT, C.D.; WIESEL, T.N., în: *The Organization of the Cerebral Cortex*, F.O.Schmitt: F.G. Worden; G. Adelman; S.G. Dennis, Mit Press-Cambridge, M.A., 1981, 163-194.

GILBERT, J.J.; VINTERS, H.V., *Stroke*, 1983, *14*:915-923.

GILLES, C.; BRUCHER, J.M.; KHOUBESSERIAN, P. et al., *Neurology*, 1984, *34*:730-735.

GILLES, C.; DE BUYL, O.; GENEVROIS, C.; SALAMA, M.; MENDLEWICZ, J., *Neurophysiologie Clinique*, 1991, *21*(5-6):425-437.

GLEASON, R.; SCHNEIDER, L., *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, *51*:115-118.

GLENN, M.; WROBLEWSKI, B.; PARZIOLE, J., *American Journal of Physical Medicine & Rehabilit.*, 1989, *67*8221-238.
GLENNER, G.G., *Hum. Pathol.*, 1985, *16*433-435.
GLENNER, G.G., în Katzman R., Terry R.D., Bick, K.L., *Alzheimer's Disease Senile-Dementia-and-Related Disorders*, 1978, 493-501.
GLENNER, G.G.; HENRY, J.H.; FUJIHARA, S., *Ann. Pathol.*, 1981, *1*120-129.
GOEDBERT, M.; JAKES, R.; CROWTHER, R.A., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, *90*5066-5070.
GOLDE, T.E.; ESTUS, S.; YOUNKIN, L.H.; SELKOE, D.J.; YOUNKIN, S.G., *Science*, 1992, *255*728-730.
GOLDGABER, D.; LERMAN, M.J.; McBRIDE et al., *Science*, 1987, *35*877-881.
GOLDMAN J.; COTE L., *Principles of Neural Science*, 1991, *974*:983.
GOLDMAN-RAKIC, P.S., în: Cowan, W.M; Shooter, E.M.; Stevens, C.F; Thomson, R.F., *Annual Review of Neuroscience*, Palo Alto Ca, 1988, 11-21.
GOLLIN, P.A.; KALARIA, R.N.; IKELENBOOM, P., *Aging*, 1992, *3*201-203.
GOTTFRIES, C.G., *Triangle*, 1990, *29, 2/3*:127-131.
GOTTFRIES, C.G., *Neuropsychopatology of Aging*, 1989, WPA, ATHENS.
GOTTFRIES, C.G., *Psychopharmacology*, 1985, *86*:245-252.
GOTTFRIES, C.G.; *Neurochem.Int.*, 1985, 565-566.
GOTTFRIES, C.G.; ADOLFSON, R.; AQUILONIUS, S.M., *Neurobiol. Aging*, 1983, *4*:264-271.
GOUST, J. M.; MANGUM, M.; POWERS, J.M., *J. Nevropathol. Exp. Nevrol.*, 1984, *43*:481-488.
GRADY, C.L.; HAXBY, J.V.; HORWITZ, B., *Journal of Clinical and Experimental Neuropsych.*, 1988, *10*576-579.
GRADZ, C. L.; HAXBY, J. V.; SCHLANGETER, N.L.; BERG, G.; RAPOPORT, S.I., *Neurology*, 1986, *36*:1390-1392.
GREENAMYRE, J.T.; MARAGOS, W.F.; ALBIN, R.L. et al., *Progress in Neuropsychopharmacology and Biol. Psych.*, 1988, *12*:421-430.
GREENAMYRE, J.T.; PENNEY, J.B.; YOUNG, A.B. et al., *Science*, 1985, *227*:1496-1499.
GREENAMYRE, J.T.; PENNEY, J. B.; D'AMATO, C.J; YOUNG, A.B.J., *Neurochemistry*, 1987, *48*:543-551.
GUEGUEN, B.; DEROUESNE, C.; BOURDEL, M. C. et al., *Neurophysiologie Clinique*, 1991, *21(5-6)*:357-371.
GULLY, D.; CANTON, M.; BOISGREGAIN, R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, *90*:65-69.
GUSTAFSON, L.; BRUN, A.; INGVAR, D.H., în: Meyer, J.S.; Lechner, H.; Reivich, M.(Eds.), *Cerebral Vascular Disease, Excerpta Medica*, Amsterdam, 1977, 5.-9.
HAASE, A.T.; LEWIS, E.; WIETGREFFE, S. et al., *Journal Canadien de Sciences Neurologiques*, 1986, *13*:449-451.
HACHINSKI, V.C.; POTTER, P.; MERSKEY, H., *Can. J. Neurol. Sci.*, 1986, *13*(Suppl.):533-534.

HACHINSKI, V.C.;ILIFF, L.D.; ZILHKA, E. et al., *Arch.Nevrol.*, 1975, *32*:632-637.
HAMILTON, M., *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1960, *23*:56-62.
HAMOS, J.E.; OBLAS, B.; PULISKI SALO, D., *Neurology*, 1991, *41*:345-350.
HANSEN, A.J., *Physiol. Rew.*, 1985, *65*:101-148.
HANSEN, L.A.; DETERESSA, R.; TOBIAS, H. et al., *Am. J. Pathol.*, 1988, *131*:507-518.
HARDY, J.; ALLSOP, D., *Tips*, 1991, *12*:383-388.
HARIK, S.J.; Mc.GUNIGAL, T., *Jr.. Ann. Neurol.*, 1984, *15*:568-574.
HARRINGTON, M.G.; MERRIL, C.R.; ASHER, D.M.; GAJDUSEK, D.C., *New England Journal of Medicine*, 1986, *315*:279-282.
HARRIS, K.A.; OYLER, G.A.; DOOLITLE, G.M., *Annuals of Neurology*, 1993, *33*:77-87.
HAUW, J. J.; DUYCKAERTS, C.; DELAESE, P., *Rev. Prat.*, 1989, 39, *6*:471-476.
HAUW, J. J.; DUYCKAERTS, C.; DELAESE, P.; LAMY, C., *Rev. du Practicien*, 1991, *41*, *13*:1188-93.
HAXBY, J.V.; DURARA, R.; GRADY, C.L.; CUTLER, N.R.; RAPOPORT, S.I., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1985, *5*:193-200.
HAYDEN, M.R.; MARTIN, W. R.W.; STOESSI, A.J., *Neurology*, 1986, *36*:888-894.
HAYFLICK, L., *Sci-Am.*, 1980, *242*:58-65.
HEARY, D.; SNOWDEN, J.H.; MANN, D.M., et al., *J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry*, 1986, *49*:229-237.
HEDREEN, J.C.; UHL, G.R.; BACON, S.J. et al., *Soc. Nevrosci. Abstr.*, 1983, *9*:212-220.
HEINONNEN, O.; SYRJANEN S.; MANTYJARVI, R. et al., *Annuals of Neurology*, 1992, *31*:439-441.
HEMMINKI, K., *Arch.Toxicol.*, 1983, *52*:249:285.
HENDERSON, A.; BROE, G.; CREASEY, H., în: *Psychiatry Today*, Abst. of VIII Cong. of Psychiatry, 1989, 200-213.
HENNEBERY, R. C.; NOVELLI, A.; VIGANO, M.A. et al., *Energy-Related Neurotoxicity at the NMDA Receptor*, 1989, 143-156.
HERSHEY, L.; KIM, K., *Rational Drug Therapy*, 1989, *22*(*3*):1-6.
HESTON,L.L.; MASTRI, A.R., *J. Gerontol.*, 1982, *37*:422-424.
HILLER, J.M.; IITZHAK,Y.; SIMON, E., în: Holaday, J.W.; Law, P.Y., Herz, A.(Eds), *Progress in Opioid Research*, 1986.
HIRANO, A., *Clinical Intervention and Research*, Raven Press NY, 1988, 17-24.
HIRANO,A., *A Guide to Neuropathology.II Neuropathology at the Cellular Level.Igaku-Shein*, 1981, N.Y., 115-337.
HOOPER, M.W.; VOGEL, F.S., *Am. J. Pathol.*, 1976, *85*:1-13.
HOPKINS,W.F.; JOHNSTON, D., *Science*, 1984, *226*:350-352.
HOYER, S., în: Roberts, P.J.(Ed), *Biochemystry of Dementia Wiley Chichester*, 1980, 252-257.

HOYER, S., în Katzman, R.; Terry, R.D.; Bick, K. L., *Alzheimer's Disease. Senile Dementia and Related Disorders*, Raven Press-N.Y, Vol7, 1978, 219-226.

HOYER, S.; OESTERREICH, K.; WAGNER, O., *J. Neurol.*, 1988, *235*:143-148.

HSIAO, J.K.; AGREN, H.; BARTKO, J. J. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, *44*:12, 1078-1083.

HUFF, F. J.; GROWDON, J. H.; CORKIN, S.; ROSEN, T.J., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1987, *35*:27-30.

HUGHES, C.P.; BERG, L.; DANZIGER, W.L. et al., *British Journal of Psychiatry*, 1982, *140*:566-572.

HUNDERSON, A. S.; HUPPERT, F.A., *Psychological Medicine*, 1984, *14*:5-11.

HUTTON, T. J., în: Hutton, T.J.(Ed.), *Senile Dementia of the Alzheimer Type*, Alan, R. Liss-Inc., 1985, 3:33-45.

HYMAN, B.T.; VAN HOESEN, G.W.; DAMASIO, A.R.; BARNES, C.L., *Science*, 1984, *225*:1168-1170.

IHL, R.; MAURER, K.; DIERKS, T.; FROLICH, L.; PERISIC, I., *Psychiatry Research*, 1986, *29*:399-401.

IKEDA, M.; NAKAZAWA, T.; ABE, K. et al., *Neurosci. Lett.*, 1989, *26*:202-206.

IOBAL, K; WISNIEWSKI, H.M.; GRUNDKE-IOBAL, J.; TERRY, R.D., în: Nandy, K.; Sherwin, I.(Eds.) *The Aging Brain in Senile Dementia Plenum*, N.Y., 1977.

ISHIHARA, T., et al., *Brain Research*, 1991, *548*:196-205.

ISHII, T.; HAGA, S., *Acta Neuropathol.*,1984, *63*:296-300.

ISHII, T.; HAGA, S., *Acta Neuropathol.*, 1976, *36*:243-250.

IWANGOFF, P; ARMBRUSTER, R; ENZ, A. et al., în: Roberts, P.J. (Ed.), Biochemistry of Dementia Wiley Chichester, 1980, 258-262.

JABBOUR, W.; POUPLARD-BARTHELAIX, A.; HOULGATE, R., *Neuroimunology*, 1992, *38*:199-208.

JACK, C.R.; PETERSEN, R.C.; O'BRIEN, P.C.; TANGALOS, E.G., *Neurology*, 1992, *42*(*1*):183-188.

JAGUST, W.J.; EBERLING, J.L., *Geriatrics*, 1991, *2*, *46*:28-35.

JAGUST, W.J.; RIEDLAND, R.P.; BUDINGER, T.F., *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1985, *48*:1091-1096.

JAMADA, M.; MEHRAEIN, P., *Arch. Psychiatr. Neurol.*, 1968, *211*:308-324.

JANOWSKY, D., în Maletta,G.; Pirozzolo, F.(Eds.), *Treatment of the Elderly Neuropsychiatric Pacient*, NY-Prager, 1986.

JASPERS, K., *Allgemeine Psychopatologie*, Springer-Berlin Gotingen-Heidelberg-Thed., 1959, 146-186.

JAVRIK, L. J., *Clinical Psychopharmacology*, 1981, *1*:555-616.

JENNI-ETERMANN, S.; VAN HAHN, H.P.; HONEGGER, C.G. et al., *Gerontology*, 1984, *30* : 350-358.

JESSELL, M.T., *Principles of Neural Science*, 1991, *258* : 279-294.

JOBST, K. A.; SMIDT, A.D.; SZATMAR, M., *Lancet*, 1992, *340* : 1179-1183.

JOHNSON, J.W.; ASCHER, P., *Nature*, 1987, *325* : 529-531.

JONES, E.G., în: *The Organization of the Cerebral Cortex*, F.O. Schmitt, F.G. Worden, G. Adelman, S.G.Dennis(Eds.), M/T Press-Cambridge, 1981, 119-236.

JONES, S.K.; NEE, L.E.; SWEET, L. et al., *Mutation Res*, 1989, *219*: 247:255.

KALARIA, R.N.; ANDORN, A. C.; HARIK, S.I., *Alteration in Adrenergic Receptors of Frontal Cortex*, 1989, 367-374.

KANG, J. et.al., *Nature*, 1987, *325*:733-735.

KARCHER, D. SOLER; FEDERSPPIEL, B.S.; LOWENTHAL, F.D. et al., *Acta Neuropathol* (Berlin), 1986, *72*: 82-85.

KARLSSON, J.O.; BLENNOW, K., *Dementia*, 1992, *3*: 200-204.

KATON W.; RASCIND, M., *Am.J.Psychiatry*, 1980, *137*: 963-965.

KATZMAN, R., în: *Merrit's Textbook of Neurology*, *Dementia*, 1989.

KATZMAN, R., *New England Journal of Medicine*, 1986, *314*: 964-965.

KATZMAN, R.; BROWN, T.; THAL, L.J. et al., *Annuals of Neurology*, 1988, *24*: 384-389.

KATZMAN, R.; LASKER, B.; BERNSTEIN, N., în: *Aging and Brain*, Sub Red. Terry R.D., Raven Press, 1988, 17-62.

KEMPER, T., în: *Clinical Neurology of Aging*, M.L.Albert (Ed.), Oxford University Press, N.Y., 1984, *9*: 52-59.

KEMPER, T. L.; GALBURDA, A. M., în: *Cerebral Cortex*, Vol.1, A.A. Peters, E.G.Jones (Ed.), Plenum-Press, 1984, 35-54.

KERTESZ, A., *The Western Aphasia Battery*, Grune and Stratton, N.Y., 1982.

KERTESZ, A.; APPELL, J.; FISMAN, M., *Canadian Journal of Neurol.Sci.*, 1986, *13*: 415-418.

KHACHATURIAN, Z. S., *Archives of Neurology*, 1985, *42*: 1094-1104.

KIRSCHNER, D.A.; ABRAHAM, C.; SELKOE, D., *Proc. Nat. Acad .Sci. USA*, 1986, *83*: 503-507.

KITT, C. A.; PRICE, D. L.; STRUBLE, R.G. et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1984, *10*: 271-274.

KNOPMAN, D. S.; KITTO, J.; DEINARD, S.; HEIRING, J., *J.A. G. S.*, 1988, *36*: 108-112.

KNOPMAN, D.S.; RYBERG, S., *Arch.Neurol.*, 1989, *46*: 141-146.

KRAL, V. A.; EMERY, O. B., *Canadian Journal of Psychiatry*, 1989, *34*: 445-446.

KRITCHEVSKY, L.R., *Neurology*, 1993, *43*: 326-332.

KUHL, D.E.; MARCHAM, C.H.; METTER, E. J., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1985, *5* (Suppl.1): 5169-5170.

KUHL, D.E.; METTER, E.J.; RIEGE, W.H., *Brain Imaging and Brain Function*, 1985.

KUHL, D.E.; METTER, E.J.; RIEGE, W. H.; PHELPS, M.E., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1982, *2*:163-171.

LADURNER G.; OTT, E. O.; PERRY, P.J. et. al., în: *Cerebral Vascular Disease*, Meyer J.S.; Lechner, H.(Eds.), *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1977, *10*:13.

LAL, H.; FORSTER, M.J.; NANDY, K., în: *Senile Dementia of the Alzheimer Type*, J.Traper; W.H.Gispen (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, 1985, 343-354.

LANDSBERG, J.P.; McDONALD, B.; WATT, F., *Nature*, 1992, *360* : 65-68.
LARABEE, G.L.; LARGEN, J.W.; LEVIN, H.S., *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychol.*, 1985, *7* : 497-504.
LARRY SPARKS, D.; MARKESBERY, W. R., *Arch. Neurol.*, 1991, *48* : 796 - 799.
LARSSEN, N.A.; FEINBERG, J.; LANE, M.H.J., *Clin. Invest.*, 1960, *39* : 491-500.
LARSSON, T.; SJOGREN, T.; JACOBSEN, G., *Acta Psychiatr. Scand.* (Suppl), 1963, *167* : 213-259.
LAWLOR, B.A., *Psychiatric Annuals*, 1990, *20* :567-570.
LAWLOR, B. A.; DAVIS, K. L., *Biological Psychiatry*, 1992, *31* : 337-350.
LAWLOR, B.A.; TSUBOYAMA, G.; RYAN, T., *Am. J. Psychiatry*, 1992, *4* : 546-548.
LAZARUS, L.; GROVES, L.; GIERL, B. et. al., *Biol. Psychiatry*, 1986, *21* : 699-701.
LAZDUNSKI, M., *Medicine / Sciences*, 1990, *6* : 279-285.
LEBRUN-GRANDIE, P.; BARON, J.C.; SOUSSALINE, F. et al., *Archives of Neurology*, 1983, *40* : 230-236.
LECHEVALIER, B.; BRANDEL, J. P.; EUSTACHE, F. et. al., *Revue Neurol.*, 1988, *144* : 508-511.
LEENDERS, K.L.; FRACKOWIAK, R.S.J.; LEES, A.J., *Brain*, 1987.
LEENDERS, K.L.; FRACKOWIAK, R.S.J.; QUINN, N.; MARSDEN, C. D., *Movement Disorders*, 1986, *1* : 69-77.
LEENDERS, K.L., POEWE, W.H., PALMER, A.J., BRENTON, D.P., FRACKOWIAK, R. S. J., *Annuals of Neurology*, 1986, *20* : 258-262.
LEIBOVECI, A.; TARIOT, P., *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, 1988, *1* :110-112.
LEVERENZ, J.; SUMI, M.S., *Arch.Neurol.*, 1986, *43* : 662-664.
LEVINE, D.N.; LEE, J.M.; FISHCER, C.M., *Neurology*, 1993, *43* : 305-313.
LEVITSKI, P., *Science*, 1988, *241* : 800-802.
LI, G.; SHEN, Y.C.; LI, I.T., *Neurology*, 1992, *42* :1481-1488.
LIAUTARD, J.P., *Alzheimer Actualites*, 1993, *6* : 8-14.
LIAUTARD, J.P., *Febs Letters*, 1991, *294* :155-157.
LIAUTARD, J. P., *C.R. Acad.Sci.*, 1990, *311* : 385-389.
LISTON, F.H.; LA RUE, A., *Biol.Psychiatry*, 1983, *18* :1451-1465.
LOEB, C., în: *Progress in Cerebrovascular Disease*, 1990, 76-80.
LOPEZ, O. L.; BOLLER, F.; BECKER, J.T. et al., *American Journal of Psychiatry*, 1990, *147* : 855-860.
LOUIS, J.C.; MAGAL, E.; TAKAYAMA, S., *Science*, 1993, *259* : 689-692.
LOVELL, M.A.; EHMANN, W.D., *Annuals of Neurology*, 1993, *33* : 36-42.
LUAUTE, J.P.; GUARD, O., *Alzheimer Actualites*, 1993, *81* : 6 -11.
LUCAS-BLAUSTEIN, M. J.; FILIPP, C. L.; DUNGAN, G., *Journal of the American Geriatric Society*, 1988, *36* :1087-1091.
LUCHINS, D., *Lancet*, 1983, *4* : 766.
LUND, J. S., în: *The Organization of the Cerebral Cortex*, F.O.Schmitt, F.G. Worden, G. Adelman, S. G.Dennis(Eds.), M/T Press Cambridge, 1981, 105-124.

LYNING-TUNELL, U.; LINDBLAD, B. S.; MALMLUND, H.O.; PERSSON, B., *Acta Neurol.Scand.*, 1981, *63* : 337-350.
MAGISTRETTI, P.J., *Med. et Hyg.*, 1990, *48* :1778-1789.
MAHENDRA, B., *Dementia-a Survey of the Syndrome of Dementia*, 1987, Mtp Press Ltd., Lancaster.
MALETTA, G., *International Psychogeriatrics*, 1992, *4(1)*:117-130.
MALETTA, G., *Psychiatric Annuals*, 1990, *20* : 446-455.
MALETTA, G., *Journal of Geriatric Drug Therapy*, 1987, *21* : 3-20.
MANCARDI, G.L.; PERDELLI, F.; RIVANO, C. et al., *Acta Neuropathol.*, (Berlin), 1980, *49* :79-83.
MANN, D.M., *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1988, *14* :177-195.
MANN, D. M.; YATES, P.O.; MARCYNIUK, B., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1984, *10* :185-207.
MANTLE, D.; PERRY, E.K., *Alzheimer Actualites* , 1991, *59* : 2-9.
MARCUSSON, J.O.; ALAFUZOFF, I; BACKSTROM, I.T. et al., *Brain Res.*, 1987, *425* : 137-141.
MARDEN, C.D.; HARRISON, M. J., *British Medical Journal*, 1990, *2* : 249-252.
MARTILLA, R.J.; RINNE, U.K., *Acta Neurol. Scandinav.*, 1976, *54* : 431-441.
MARTIN, W.R.W.; PALMER, M.R.; PTLACK, C.S.; CALNE, D.B., *Ann. Neurol.*, 1989, *26* : 535-42.
MASH, D.C.; FLYNN, D.D.; POTTER, L.T., *Science*, 1985, *228* : 115 -117.
MASTERS, C.L.; SIMMS, G.; WEINMAN, N.A. et al., *Proc. Nail. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, *82* : 4245-4249.
MASTERS, C.L.; MULTHAUP, G.; SIMMS, G. et al., *Embo J.*, 1985, *4* : 2757-2763.
MASTERS, C. L. et al., *Amyloid Protein Precursor in Development of Aging and Alzheimer's Disease.*, Springer-Verlag, 1994, 227-296.
MATSUMOTO, R.R., *Brain Res. Rev.*, 1989, *14* : 203-225.
MATTIS, S., în:*Geriatric Psychiatry.*, Eds. Bellack, P. & Karasu, B.K., 1976, 77-121.
MAZZIOTTA, J.C.; WASTERLAIN, J.; PHELPS, M.E. et al., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1985, *5*(Suppl.):825-826.
Mc GEER, P.L.; ECCLESS, J.C.; Mc GEER, E.G., *Molecular Neurobiology & Mammalian Brain*, London, 1987, 771-774.
Mc GONICAL, G.; THOMAS, B.; McQUADE, C., *British Medical Journal*, 1993, *306* : 680-683.
Mc GRATH, J.C., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1988, *9* : 162-165.
MCcKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M. et al., *Neurobiology*, 1984, *34* : 939-944.
MEDORI, R.; MONTAGNA, P.; TRITSCHULER, H.J., *Neurology*, 1992, *42*: 669-670.
MEGE, J.L.; ODOOZE, C.; MICHEL, B., *Alzheimer Actualites*, 1994, *6* : 6-9.
MEHTA,P.D.; THAL, L.; WISNIEWSKI, H.M.; GRUNDKE-IQBAL, J.; IQBAL, K., *Lancet*, 1985, *11* : 35-38.
MEIER-RUGE, W.; IWANGOFF, P.; REICHLMEIER, K., *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1984, *3* :161-165.

MERCHENTHALER, J.; VIGH, S.; PETRUSZ, P.; SCHALLY, A., *Am. Journal of Anatomy*, 1982, *165* : 385-396.
MERRIAM, A.; ARONSON, N.; GASTON, P., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1988, *36* :7-12.
MERSKEY, H.; BLUME, W.T.; COLHOUM, E.H. et.al., *Prog. Neurol. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1985, 509-514.
MESULAM, M. M.; MUFSONE, J.; LEVEY, A. J.; WAINER, B. H., în: Banbury Report 15: *Biological Aspect of Alzheimer's Disease*, R. Katzman (Ed), Cold Spring., Harbory, 1983, N.Y., 79-94.
MILLAN, M.A.; JACOBOWITZ, D.M.; HAUGER, R.L. et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1986, *83* : 1921-1925.
MISERENDINO, M.J.D., *Nature*, 1990, *345* :716-718.
MIYAKAWA, T.; KURAMATO, R., *Ann. Med.*, 1989, *21* : 99-102.
MIYAKAWA, T.; KATSURAGI, S.; WATANABE, K. et al., *Acta Neuropathol.* (Berlin), 1986, *70* : 202-208.
MLANDYBUR,T.J., *Neurology*, 1975, *25* : 120-126.
MONTASTRUC, J.L., *La Revue du Practicien*, 1991, *14* : 1281-1284.
MORIMATSU, M.; HIRAI, S.; MURAMATSU, A. et al., *J.Am. Geriatr. Soc.*, 1975, *23* : 390-406.
MORRIS, R.G.; KOPELMAN, M.D., *J. Exp. Psychol.*, 1986, *38A*:575-602.
MORRISON, J. H.; FOOTE, S. L.; O'CONNER, D.; BLOOM, F.E., *Brain Research Bulletin*, 1982, *9* :309-319.
MORRISON, J. H.; ROGERS, J.; SCHERR, S. et al., *Nature*, 1985, *314*:90-92.
MORTIMER, J.A.; EBITT, B.; JUN, S.P., *Neurology*, 1992, *42* : 1689-1696.
MORTIMER, J.A.; SCHUMAN, L.R.; FRENCH, L.R., în: Mortimer, J.A.; Schuman, L.M. (Eds), *Oxford University Press*, N.Y., 1981, 2:23-32.
MOURADIAN, M.; FARAH, M.; MOHR, E. et al., *Neuropeptides*, 1986, *8* : 393-400.
MULLAART, E.; BOERRIGTER, M.E.; RAVID, R.; SWAAB, D.F.; VIJG, J., *Neurobiol. Aging* , 1990, *11*:169-173.
MUMENTHALER, M.; APPENZELLER, O., *Neurologic Differential Diagnosis*, 1985, 42-46.
NAGAI, T.; SATOH, K.; IMAMOTO, K.; MAEDA, T., *Neurosci. Lett.*, 1981, *23* : 117-123.
NAKAMURA, N.; TAKED, M.; TANAKA, T., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*,1992, *14* :141-149.
NANDY, K., în: Katzman, R., Terry, R. D., Bick, K. L.(Eds), *Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disordes*, Raven Press-N.Y., Vol.7, 1978, *7* : 503-514.
NANDY, K., în: Mortimer, J. A., Scuman, M. (Eds), *Epidemiology of Senile Dementia*, Oxford University Press, N.Y., 1981, 87-100.
NANDY, K., în: Nandy, K., Sherwin, J.(Eds), *The Aging Brain and Senile Dementia*, Plenum-NY, 1977, 181-196.
NARINDRASORASAK, S.; LOWERY, D.; GONZALES, P., *Biol. Chem.*, 1992, *266* : 12878-12883.
NASHIMOTO, I.; OKAMOTO, T.; MATSUURA, Y., *Nature*, 1993, *362*: 75-79.

NIJDAM, S.J., *Korsakov*, 1990, 90, *4* : 51-63.
NISHIZUKA, Y., *Science*, 1992, *258* : 607-614.
NITSCH, R.M.; SLACK, B.E.; WURTMAN, R.J., *Neurosc. Abstracts*, 1992, 18-21.
NOPPE, M.; CROLS, R.; ANDRIES, D.; LOWENTHAL, A., *Clin. Chim. Acta*, 1986, *155* :143-150.
NORDBERG, A., *J. Neuros. Res.*, 1992, *31*:103-111.
O'BRIEN, M.D.; MALLETT, B.L., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1970, *33* : 497-500.
O'CONNOR, D.W.; POLITT, P.A.; BROOK, C.P.B., *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1989, *4* : 203-208.
OBRIST, J., in: Katzman, R.; Terry, D.; Bick, K. L. (Eds), *Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders*, Raven Press-N.Y., 1978, *7* : 227-232.
OBRIST, W.D.; CHIVIAN, E.; CHRONAQUIST, S.; INGVAR, D.H., *Neurology*, 1970, *20* : 315-322.
OGANE, N.; GIACOBINI, E.; STRUBLE, R., *Brain Res.*, 1992, *589* : 307-312.
OLDFIELD, E.H.; SCHULTE, H.M.; CHROUSOS, G.P. et al., *Neuroendocrinology*, 1985, *40* : 84-87.
OLSON, L.; FUXE, K., *Brain Res.*, 1971, *28*:165-171.
OYANAGI, K. et al., *Brain Res.*, 1991, *544* : 221-226.
PALACIOS, J.M., *Brain Res.*, 1982, *243* : 173-175.
PALACIOS, J.M., *Triangle*, 1987, XXVII, *1/2* : 29-41.
PANTER, S.S.; McSWIGAN, J.D.; SHEPPARD, J.R. et al., *Neurochem. Res.*, 1985, *10* :1567-1576.
PAPASOZOMENOS, S.; SU,Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, *88* : 4543-4547.
PARDRIGE, W.M.; VINTERS, H.V.; MILLER, B.L. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, *145* : 241-248.
PEARSON, R.C.; ESIRI, M.M.; HIORNS, R.W. et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1985, *82* : 4531-4534.
PENTILLA, M.; PARTAMEN, J.V.; RICKKINEN, P.J., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1985, *60* : 1-6.
PEROUTKA, S.J.; SNYDER, S.H., *Brain Res.*, 1981, 208-339.
PERRY, E.K.; PERRY, R.H.; TOMLINSON, B.E.; BLESSED, G.; GIBSON, P.H., *Neurosciences Lett.*, 1980, *18*:105-110.
PERRY, E.K., TOMLINSON, B.E., BLESSED, G., BERGMANN, K., et al., *British Medical Journal*, 1978, *2*:1457-1459.
PETERFREUND, R.A.; VALE, W.W., *Endocrinology*, 1983, *112* : 1275-1278.
PETERS, A., *Trends Neurosci.*, 1979, *2* : 183-185.
PETERSEN, R.B.; TABATON, M.; BERG, L., *Neurology*, 1992, *42* :1859-1863.
PETRY, S.; CUMMINGS, J.; HILL, M., *Archives of Neurology*, 1988, *45* : 1187-1190.
PICK, A., *Prager Med. Wochenschr.*, 1992, *17* :165-169.
PLAITAKIS, A.; CONSTANTANAKIS, E.; SMITH, J., *Ann. Neurol.*, 1988, *24*:446-449.

PLOAIE, P.; PETRE ZOE, *Introducere în microscopia electronică cu aplicaţii în biologia celulară şi moleculară*, 1970, 330.
POENARU, S., *Physiologie de la Neurotransmission*, 1992, UFr de Medicine Cochin.
POMARA, N.; DEPTULA, D.; GALLOWAY, M.P. et al., *Am. J. Psychiatry*, 1989, *146, 6* :787-788.
POON, L.W., *International Psychogeriatrics*, 1992, *2* : 241-266.
POWELL,T.P., în: O. Pompeiano, C.A. Marsan(Eds), *Brain Mechanisms and Perceptual Awarness*, Raven Press, N.Y., 1981, 1-19.
POWERS, J.M.; SHLAEPPER,W.W.; WILLINGHAM,M.C. et al., *Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1981, *40* : 592-612.
PREDA, P. et al., *Electron Mycroscopy*, Vol 3 Prec., 10th European Congress on Electron Mycroscopy, Granada, 1992, 535-536.
PRICE, D.L., POWERS, R.E.; WALKER, L.C. et al., *Society for Neuroscience Abstracts*, 1986, *12* : 98-102.
PRICE, D.L.; WHITEHOUSE, P.J.; STRUBLE, R.G. et al., *Neurosci. Comment*, 1982, *1*:84-92.
PRITCHETT, D.B.; SOTHEIMER, H.; SHIVERS, B.D. et al., *Nature*, 1989, *338* : 582-585.
PRUSINGER, S.B., *Aging and the Brain* (Sub Red. Terry R.D.), Raven Press, N.Y., 1988, 219-241.
PRUSINGER, S.B., *Adv. Virus, Pes.*, 1984, *29* :1-56.
RABINS, P.; MACE, M.; LUCAS, M., *Journal of the American Medical Association*, 1982, *248*:333-335.
RADER, R.K., *Neurosci. Lett.*, 1989, *99* :125-130.
RAE-GRANT, A.; BLUME, W.; LAU, C., *Arch. Neurol.*, 1987, *44* : 50-54.
RANALLI, P.; BERGERON, C., *Ann. Neurol.*,1984, *16* :119-132.
REDLICH,E., *Jahrbucher Psychiatr. Neurol.*, 1988, *17* : 208-216.
REGLAND, B.; GOTTFRIES, C.G., *Lancet*, 1992, *340* : 467-469.
REISBERG, B. et al., *Alzheimer's Disease and Related Disorders*, 1989, 23-41.
REISBERG, B.; FERRIS, S.; TOROSSIAN, C., *International Psychogeriatrics*, 1992, *4*(Suppl. *1*):9-42.
RETHYMNIS, J.; MICHEL, B.; LACROIX, G., *Alzheimer Actualites*, 1993, *73* : 4-7.
REZEK, D. L.; MORRIS, J.C.; FULLING, K.H., *Neurology*, 1987, *37* : 1365-1368.
RICHARDSON,E.P.Jr., *West. J. Med.*, 1985, *143* : 518-519.
RIEDERER, P. et al., *Neuroprotection in Neurodegeneration. Journal of Neural Transmission*, 1994, (Suppl.*43*), 191-200.
RIPPMANN, F.; TAYLOR, W.R.; ROTHBARD, J.B.; GREEN, M., *Embo J.*, 1991, *10* : 1053-1059.
RISSE, S.C.; RASKIND, M.A.; NOCLIN, D., *American Journal of Psychiatry*, 1990, *147*, *2*:168-171.
RITCHIE, K.; NARGEOT, C.; HERGUETTA, T., *La Revue de Geriatrie*, 1992, *5* : 251-257.
ROBBINS, J.H.; BRUMBACK, R.A.; POLINSKY, R.J. et al., *Life Sci.*, 1985, *35* : 315-344.

ROBBINS, J.H.; OTSUKA, F.; TARONE, R.E. et al., *Lancet*, 1983, *1*:468-469.
ROBERT, PH.; MIGNECO, O.; DARCOURT, J., *Dementia*, 1992, *3*:15-20.
ROBERTS, G.W.; GENTLEMAN, S.M.; STEFAN, M. D., *Lancet*, 1993, 341-432.
ROBINSON, G.H.; MUNZER, J.S.; TANDAN, R.; BRADLEY, W.G., *Ann. Neurol.*, 1987, 250-258.
ROGERS, J.; MORRISON, J., *The Journal of Neuroscience*, 1985, *5*: 2801-2808.
ROSSOR, M.N.; IVERSEN, L. L.; REYNOLDS, G. P., British Medical Journal, 1984, *288* : 961-964.
ROTH, M.; TYM, E.; MOUNTJOU, C. Q., *British Journal of Psychiatry*, 1986, *149* : 698-708.
ROTH, M., *British Medical Bulletin*, 1986, *42* : 42-50.
ROTH, M., în: Katzman, R.; Terry, R. D.; Bick, K. L. (Eds), Alzheimer's Disease: *Senile Dementia and Related Disordes*, Raven Press, N.Y., 1978, 337-339.
RUBEN, G.C. et al., *Brain Research*, 1992, *590*:164-179.
RUBIN, E. H.; KINSCHERF, D. A., *American Journal of Psychiatry*, 1989, *146* : 1017-1021.
SALBAUM, M. J.; WAIDEMANN, A.; LEMAIRE, H.G.; MASTERS, C.L. : BEYREUTHER, K., *Embo J.*,1988, *7* : 2807-2813.
SANCHEZ-PRIETO, J.; GONZALES, P., *J. Neurochem.*, 1988, *50* : 1322-1324;
SAPOLSKI, R. M., *Trends Neurosci.*, 1987, *10* : 346-349.
SAXENA, P.R.; FERRARI, M.D., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1989, *10* : 200 -204.
SCHEFF, S.W.; PRICE, D.A., *Annals of Neurology*, 1993, *33* :190-199.
SCHEIBEL, A. B.; DUONG, T.; JACOBS, R., *Ann. Med.*, 1989, *21* :103-107.
SCHELLENBERG, G., *Science*, 1992, *258* : 668-671.
SCHELTENS, PH.; BARKHOF, F.; VALK, J., *Neurobiol. Aging*, 1990, *11* : 263-264.
SCHELTENS, PH.; BARKHOF, F.; PRUVO, J.P., *Arch. Neurol.*, 1991, *7* : 22-23.
SCHNABEL, J., *New Scientist*, 1993, *260* : 22-26.
SCHNECK, S. A.; HEDLEZ-WHITE, E. T., *NEJM*, 1983, *309* : 1440-1449.
SCHNEIDER, K., *Klinische Psychopathologie*, Thieme-Stuttgart 5th Ed., 1958, 63.
SCHOCH, P.; RICHARDS, J. G.; HARING, P., *Nature*, 1985, *314* : 168-171.
SCHOENBERG, B.S.; KOKMEN, E.; OKAZAKI, H., *Annuals of Neurology*, 1987, *22* : 724-746.
SELKOE, D., *Nature*, 1992, *36* : 672-674.
SELKOE, D. J.; IHARA, Y.; SALAZAR, F.J., *Science*, 1982, *215* : 1243 -1245.
SEQUIERA, L. M.; JENNINGS, L.C.; CARASCO, L.H. et al., *Lancet* , 1979, *11* : 609-612.
SHEFER, V.F., *Korsakov*, 1987, *87*, *7* :987-992.
SHIVERS, B.D.; KILLISCH, I.; SPRENGEL, R. et al., *Neuron.*, 1989, *3* : 327-337.
SIBLEY, D.R.; MONSMA, F.J.Jr., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, *13* : 61-69.

SIMPSON, A.; CHUNDU, K., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1992, *18* : 205-209.
SIMS, N. R.; FINEGAN, J. M.; BLASS, J.P., *The New English Journal of Medicine*, 1985, *313* : 638-639.
SINGH, V. K.; FUDENBERG, H. H., *Immunol.Lett.*, 1986, *12* : 277-280.
SISODIA, S.S.; KOO, E.H.; BEYREUTHER, K.; UNTERBECK, A., *Science*, 1990, *248* : 492-495.
SKOOG, I., *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1993, *43* : 326-332.
SMEETS, H.; BACHINSKI, L.; COERWINKEL, M. et al., *Am. J. Hum.Genet.*, 1990, *46* : 492-501.
SMITH, J. S.; KILOH, L.G., *Lancet*, 1981, *1*: 824-826.
SNIDER,W. D.; SIMPSON, D. M.; NIELSEN, S., *Ann. Neurol.*, 1983, *14* : 403-418.
SNITH, C. D.; GALLENSTEIN, L. G.; LAYTON, W. J., *Neurobiology of Aging*, 1993, *14* : 85-92.
SNOW, B.; GUITTMAN, M.; PEPPARD, R.F. et al., *Neurology*, 1989, *39* : 399-403.
SOKOLOFF, P.; GIROS, B.; MARTRES PASCALE-MARIE COL, *Medicine/Sciences*, 1990, *6* : 800-802.
SORBI, S.; BIRD, E.D.; BLAS, J.P., *Ann. Neurol.*,1983, *13* : 72 -78.
SPATZ, H., *Handbuch der Geisteskrankheiten Band*, 1930.
ST GEORGE-HYSLOP, P.H.; TANZI, R.; POLINSKI, R. G. et al., *Science*, 1987, *235* : 885-890.
STALLINGS, R.L.; OLSON, E.; STRAUSS, A.W. et al., *Am. J. Hum.Genet.*, 1988, *43* : 144-151.
STAMATOIU, I.C.; BĂJENARU, O.; GHEORGHE, M. D., *Sindroame Psihoorganice*, Ed. Militară, Bucureşti, 1992.
STASHEFF, S. F.; ANDERSON, W.W.; CLARK, S. et al., *Science*, 1989, *245* 648-651.
STEFANSSON, K.; MARTON, L. S.; DIEPERINK, M. et al., *Science*, 1985, *228* : 1117-1119.
STEINGART, I.; HACHINSKI, V. C.; LAU, C., Arch. Neurol., 1987, *44* : 32-35.
STENBERG, E., *Comp. Psychiatry*, 1983, *2* :49-84.
STERN, Y.; ALEXANDER, G.E.; PROHOVNIK, I., *Annuals of Neurology*, 1992, *32* : 371-375.
STERNBERGER, N. H.; STERNBERGER, L. A.; ULRICH, J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, *82* : 4274-4276.
STOOF, J.C., *American Chemical Society*, 1983, *224* :117-45.
STRAUSS, S.; BAUER, J.; GANTER, U., *Laboratory Investig.*, 1992, *66* : 223-230.
STREHLER B.; HIRSCH, G.; GUSSECK, G. et al., *J. Theo. Biol.*, 1971, *33* 429-474.
STROOP,W.G.; ROCK, D.L.; FRASER, N.W., *Lab. Invest*, 1984, *51* : 27-38.
STRUBE, R. G.; CORK, L.C.; WHITEHOUSE, P.J.; PRICE, D.L., *Science*, 1982 , *216* : 413-415.
SULKAVA, R.; HALTIA, M.; PAETAU, A. et al., *J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry*, 1983, *46* : 9-13.

SUMPTER, P.Q.; MANN, D.M.; DAVIES, C. A. et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1986, *12* : 305-319.
SUNDERLAND, T.; MOLCHAN, S.; LAWLOR, B. et al., *International Psychogeriatrics*, 1992, *4* (Suppl. *2*), 291-304.
SURANYI-CADOTTE, B. E.; GAUTHIER, S.; LAFAILLE, F. et al., *Life Sciences*, 1985, *37* : 2305-2311.
SWANSON, L.W.; SAWCHENKO, P.E.; RIVIER, J.; VALE, W.W., *Neuroendocrinology*, 1983, *36* :196-199.
TAMAOKA, A.; KALARIA, R.N.; LIEBERBURG, J; SELKOE, D.J., *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 1992, *89* : 1345 - 1349.
TAMMINGA, C.A.; FOSTER, N.L.; FEDIO, P., et al., *Neurology*, 1986.
TANAKA, J.; MURAKOVSKI, K.; TAKEDA, M. et al., *Biomedical Research*, 1988, *9* : 209-216.
TANZI, R. E.; GUSELLA, J. F.; WATKINS, P.C. et al., *Science*, 1987, *235* : 880-884.
TANZI, R.E.; ST. GEORGE-HYSLOP, P.H.; HAINES, J. L. et al., *Nature*, 1987, *329* :156-157.
TARIOT, P. N.; GROSS, M.; SUNDERLAND, T. et al., *J.A.G.S.*, 1988, *36* : 681-686.
TAYLOR, G.R.; CROW, T.J.; MARKAKTIS, D.A. et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, *47* : 1061-1065.
TENG, E.J., CHUI, H.C., SCHNEIDER, L. et al., *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1987, *55* : 96-100.
TERI, L.; BORSON, S.; KIYAC, A., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1989, *37* : 109-116.
TERI, L.; LARSON, E. B.; REIFLER, B., *Journal of the American Geriatrics Society*, 1988, *36* : 1-6.
TERRY, R. D.; GONATAS, N. K.; WETTS, M., *Am. J. Pathology*, 1964, *44* : 269-283.
TERRY, R. D.; KATZMAN, R., *The Neurology of Aging*, F. A. Davis Co-N. Y., 1983, 51-84.
TETRUD, J.W.; LANGSTON, J.W., *Science*, 1989, *245* :519-522.
TIERNEY, M.C., *Neurology*, 1988, *38* : 353-359.
TODOROV, A.B.; GO, R.C.; CONSTANDINIDIS, R.C.; ELSTON, R.C., *J. Neurol Sciences*, 1975, *26* : 81-98.
TOHGI, H.; ABE, T.; TAKAHASHI, S., *Neuroscience Letters*, 1992, *141* : 9 - 12.
TOMLINSON, B.E.; BLESSED, G.; ROTH, M.J., *Neurol. Sciences*, 1970, *11* : 205-242.
TOMLINSON, B.E.; BLESSED, G.; ROTH, M.J., *Neurol. Sciences*, 1968, *7* : 331-356.
TOMLINSON, B. E.; CORSELLIS, J. A., în: Adams, J. H.; Corsellis, J. A.; Duchen, I.W.(Eds), *Greenfield Neuropathology*, 4th. Ed., John Wiley and Sons, N.Y., 1984, 951-1005.
TOMLINSON, B. E.; HENDERSON, G., în: Terry, R. D.; Gershon, S. (Eds), *Neurobiology of Aging*, Raven Press, N.Y.,1976, 183-204.

TOMLINSON, B. E.; IRVING, D.; BLESSED, G., *Journal of Neurol. Sci.*, 1981, *49*: 419-428.
TOMONAGA, M., *Journal Am. Geriatr. Soc.*, 1981, *29*: 151-157.
TOOYAMA, I.; KAWAMATA, T.; WALKER, D., *Neurology*, 1993, *43*: 372-376.
TORACK, R. M.; LYNCH, R. G., *Acta Neuropathol.* (Berlin), 1981, *53*: 189-196.
TRIMLE, M. R.,*Neurology and General Medicine*, 1990, 413-743.
TUKIAINEN, E.; WIKSTROM, J.; KILPE LAINEN, H., *Med. Biol.*, 1981, *59* 116-120.
VALE, W.; RIVIER,C.; BROWN, M.R. et al., *Recent Progress in Hormone Research*, 1983, *39* :245-270.
VAN ESSEN, D.C.; MAUNSEL, H. R., *Trends Neurosci.*, 1983, *6* : 370-375.
VINTERS,V.H.; PARDRIDGE, M.W., *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 1986, *13* :446-448.
VITIELLO, M.V.; BLIWISE, D. L.; PRINZ, P.N., *Neurology*, 1992, *42* (Suppl.*6*):83-94.
WANG, G.P.; GUNDKE-IQBAL, J.; KASCSAK, R. J.; IQBAL, K., *Acta Neuropathol.*, 1984, *62* :268-275.
WEBER, S.J.; LOUIS, R.B.; TROMBLEY, L., *Journal of Gerontology*, 1992, *47* :18-25.
WECHSLER, D., Manual: *Wechsler Adult Intelligence Scale*, N.Y.,1955.
WEIBERGER, D.R.; GIBSON, R.; COPPOLA, R. et al., *Arch. Neurol.*, 1991, *48* :169-177.
WEIDERMANN,A. et al., *Cell*, 1989, *571* :115-126.
WHITEHOUSE, P. J.; GAMBETTI, P.; HARIK, S. I. et al., *Neurochemistry of Dementia: Establishing the Links*, 1989, 131-142.
WHITEHOUSE, P. O.; PRICE, D. L.; STRUBLE, R.G., et al., *Science*, 1982, *215*: 1237-1239.
WILCOCK,G.K., *Age and Aging*, 1988, *17* :73-86.
WILCOCK, G. K.; ESIRI, M. M.; BOWEN, D.M.; SMITH, C. T., *J. Neurol Sciences*, 1982, *57* :407-417.
WISNIEWSKI, H. M.; KOZLOWSKI, P. B., *Ann. New York Academy of Sciences*, 1982, *396* :119-129.
WOLOZIN, B., *Alzheimer Actualities*, 1993, *76* : 6-8.
WOLOZIN, B.L.; PRUCHNIKI, A.; DICKSON, D.W.; DAVIES, P., *Science*, 1986, *232* : 648-650.
WRAGG, R. E.; JESTE, V. D., *American Journal of Psychiatry*, 1989, *146* : 577-587.
WRIGHT, A.F.; GOEDERT, M.; HASTIE, N., *Nature*, 1991, *349* : 653-654.
YAMADA, I.; HIRATA, A.; NAKAHIRO, M. et al., *Neurochem. Int.*,1987, *10*: 65-70.
YANKNER, B. A.; DUFFY, L. K.; KIRSCHNER, D. A., *Science*, 1990, *250* : 279-282.
YEHEZKEL, BEN-ARI, *Medicine/Sciences*, 1991, *1, 7* :43-51.
YOSHIKAWA, K.; AIZAWA, T.; HAYASHI, Y., *Nature*, 1992, *359* : 64-67.

YOSHIKAWA, T.; IWAMO, H.; MISUSAWA, T., *Neuropeptide*, 1992, *22*: 85-88.
YOUNG, A.B.; GREENAMYRE, J.T.; HOLLINGWORTH, Z. et al., *Science*, 1988, *241*: 98-83.
YUDOFSKI, S.; SILVER, G.; SCHNEIDER, S., *Psychiatric Annuals*, 1987, *17*: 397-407.
ZAUDIG, M.; MITTELHAMMER, J.; HILLER, W. et al., *Psychological Medicine*, 1991, *21*: 225-236.
ZIMMER, R.; LAUTER, H., *Pharmacopsychiatry*, 1988, *21*:1-7.
ZUBENKO, G. S.; MOOSSY, J., *Arch. Neurol.*, 1988, *45*:1182-1186.
ZUNG, W.W.K., *Archives of General Psychiatry*, 1965, *12*: 63-70.
ZWEIG, R.; ROSS, C.; HEDREEN, J., *Annuals of Neurology*, 1988, *24*: 233-242.
ZWEIG, R. M.; ROSS, C. A.; HEDREEN, J. C. et al., *Arch. Neurol.*, 1992, *49*: 152-56.

Redactor: DUMITRU NICOLESCU
Tehnoredactor: D. ANDREI

Apărut: 1996. B10396.
Coli de tipar: 14 + 24 pag. planșe.

Tiparul executat la
SC NAȚIONAL IMPRIM SA BUCUREȘTI

Editura  Militară

Deşi descoperită din anul 1907 de către medicul Aloïs Alzheimer, boala care îi poartă numele s-a bucurat de o atenţie particulară din partea specialiştilor doar în ultimii ani. Atitudinea se motivează, pe de o parte, prin faptul că, uneori, boala era confundată cu alte tipuri de demenţă, iar pe de altă parte pentru că s-a remarcat lipsa de complianţă a acesteia la terapiile cunoscute.

Observaţiile clinice ulterioare şi, mai ales, dezvoltarea metodelor de investigare noninvazivă a creierului au permis delimitarea bolii Alzheimer de celelalte tipuri de demenţă şi au evidenţiat particularităţile ei clinico-evolutive. Având în vedere multitudinea factorilor implicaţi în determinismul afecţiunii, dificultăţile clinicianului de a elabora un algoritm de diagnostic şi de abordare terapeutică, autorii s-au străduit să pună la dispoziţia medicilor – generalişti, psihiatri, neurologi –, psihologilor, studenţilor medicinişti o lucrare cu un pronunţat caracter practic, un eventual punct de plecare în elaborarea viitoarelor strategii de abordare a acestei maladii.